UIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE

Année 1973 No 90

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François CHATELET

né le 20 septembre 1946 à AGADIR (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE NECROPSIQUE DU COEUR HUMAIN DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Président : Mr. Louis ORCEL , Professeur.

UIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE

Année 1973 No

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François CHATELET

né le 20 septembre 1946 à AGADIR (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE NECROPSIQUE DU COEUR HUMAIN DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Président : Mr. Louis ORCEL , Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE

Professeurs titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie	MM.	GOSSET J.	Chirurgie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie		GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	BROCARD R.	Médecine		HUGELIN A.	Physiologie
	CAROLI J.	Médecine		LAPLANE R.	Pédiatrie
	CATINAT J.	Cardiologie		LE LORIER G.	Obstétrique
	CERBONNET G.	Chirurgie		LOEPER J.	Médecine expérimentale. Immunologie
	CHALUT J.	Radiologie			
	CHERIGIE Ed.	Radiologie		LOYGUE J.	Chirurgie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile		MAROIS M.	Histologie
	CONTAMIN Fr.	Neurologie		MERGER R.	Obstétrique
	CONTE M.	Médecine		MILHAUD G.	Biophysique
	DAGUET L.	Bactériologie		NICK J.	Neurologie
	DEBRAY J.	Médecine		ORCEL L.	Anatomie pathologique
	DRY J.	Médecine		PERRAULT M.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie		POLONOVSKI CL.	Pédiatrie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique		POLONOVSKI J.	Biochimie
	GIRARD F.	Physiologie		RICHET G.	Néphrologie

Professeurs sans chaire

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie		PICARD J.	Biochimie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie		ROUX Ch.	Embryologie
	DUHAMEL G.	Hématologie		PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie			

Maîtres de conférences

MM.	AKOU G.	Médecine	MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
Mme	ARON D.	Ophtalmologie		KRULIK M.	Médecine générale
MM.	AMSTUTZ P.	Réanimation		LASFARGUES G.	Pédiatrie
	APOIL A.	Orth. Traum.		LAUGIER A.	Radiologie
	ARDAILLOU R.	Physiologie		LEVY V.G.	Médecine
	ATTAL	Pédiatrie		MALAFOSSE M.	Chirurgie
	BAUX S.	Chirurgie		MENSCH B.	Biophysique
	BOURY G.	Chirurgie		MERY J. Ph.	Néphrologie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie	Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.	MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	CLOAREC M.	Médecine		NŒCOLLE M.	Neurologie
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie		OPOLON J.	Médecine
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio		PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		PISSARRO B.	Méd. préventive
	DOYON D.	Radiologie		RAMPINI Cl.	Biochimie
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie		RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique		ROLAND J.	Anat. pathol.
	GAUTIER H.	Physiologie		SALAT J.	Obstétrique
	GRUNER M.	Chirurgie infantile		SAIMON Ch.	Hématologie
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie		SANTARELLI J.	Obstétrique
	GUIRAUDON G.	Anatomie		WARGON H.	Méd. expérimentale
	HERMAN D.	Médecine		WEINMANN S.	Biochimie
	HUGUET Cl.	Chirurgie		WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants associés

ELIAKIS Em. Médecine légale

Enseignants contractuels

M. C. A. M. KIRCH F. Physiologie biochimique

Chargés d'enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM.	DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie inf.		LOFFREDO	Obstétrique
	CRISTOL	Cardiologie		SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	DES LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

CONTRIBUTION A L'ETUDE NECROPSIQUE DU COEUR HUMAIN DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Travail du Service Central d'Anatomie - Pathologique de
la Faculté de Médecine St-Antoine - Paris

A Monsieur le Professeur Louis ORCEL.

Professeur d'Anatomie - Pathologique de la Faculté de Médecine Saint-Antoine

Biologiste des Hôpitaux

Qui nous a accueilli dans son Service et nous a permis de nous initier à la pratique Anatomo-pathologique.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Jean CATINAT.

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Qui nous a permis de recueillir de nombreuses observations.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean ROLAND.

Nous voulons le remercier de sa constante amabilité à notre égard.

Nous lui exprimons ici notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Paul CHICHE.

Médecin de l'Hôpital Tenon

Nous avons pu profiter de son enseignement qui nous a donné le goût des confrontations anatomocliniques et a décidé de notre orientation vers l'Anatomie-Pathologique.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Serge WITCHITZ.

Qui nous a guidé avec bienveillance.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

I N T R O D U C T I O N

IMPORTANCE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

L'athérosclérose artérielle est une importante cause de morbidité et de mortalité dans les pays nantis. En France, en particulier, elle vient en tête parmi les facteurs de mortalité. La localisation coronarienne de l'athérosclérose est fréquente et redoutable puisqu'elle rend compte de la grande majorité des cas d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde. Amenés, dans le cadre du travail d'un service d'Anatomo-Pathologie, à pratiquer les nécropsies d'un service de Cardiologie disposant d'une unité de soins intensifs, nous avons été conduits à analyser puis à regrouper les différentes techniques d'Etude Post-Mortem de l'infarctus du myocarde dont il est largement et fréquemment fait état dans les publications. L'étude et le traitement de l'infarctus du myocarde connaissent d'importants développements dans les domaines suivants :

- La Chirurgie, directement avec les résections des anévrysmes pariétaux ou réparations des ruptures septales, indirectement avec la chirurgie de revascularisation coronarienne. On sait qu'il a déjà été enregistré des succès dans des opérations de revascularisation à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. L'essor de cette chirurgie aurait été difficilement concevable sans la mise au point de la coronarographie in vivo.

- La Réanimation médicale de l'infarctus du myocarde à sa phase de début est en pleins progrès, dus initialement à l'utilisation rationnelle des drogues à action cardiovasculaire sous contrôle électrocardiographique continu, renforcés ensuite par une maîtrise accrue des troubles du rythme du fait de la possibilité de montée en urgence de sonde d'entraînement endocavitaire. Les techniques complexes de mesure hémodynamique (enregistrement continu des pressions artérielles et veineuses, mesure du débit cardiaque) sont maintenant pratiquées dans le cadre des unités de soins intensifs.

- La pathologie enfin de cette affection que l'on appelait autrefois avec assurance la thrombose coronarienne et qui continue néanmoins à poser des problèmes quant à la description réelle des lésions et leur pathogénie comme en témoignent les constatations grossièrement discordantes de la littérature sur ces points. Par ailleurs la recherche de moyens d'étude anatomiques simples et fidèles de pièces provenant des sujets décédés de ce que l'on appelle la mort subite d'origine coronarienne est toujours d'actualité.

- La relation entre les différentes approches techniques de l'étude de l'infarctus du myocarde et la multiplicité des hypothèses pathogéniques qui en découlent.

Dans les quelques pages introductives qui vont suivre, nous allons tenter de décrire les idées de base qui président aux principales hypothèses sur la pathogénie de l'infarctus du myocarde ; nous constaterons chemin faisant que les divisions qui séparent ces concepts sont calquées sur celles qui délimitent les différentes techniques d'explorations du coeur et de ses vaisseaux.

En effet les données de la littérature divergent considérablement sur ce point. Adams dans "Vascular histochemistig" (1) constate qu'il existe de nombreuses divergences sur l'appréciation de la nature de l'occlusion artérielle qui entraîne l'infarctus du myocarde. D'après son analyse tous les auteurs s'accordent à penser que les artères coronaires obstruées sont invariablement athéroscléreuses, mais on sait que le segment touché peut être extrêmement court chez les sujets les plus jeunes ; la thrombose ne serait pas une modalité usuelle à moins que la lumière ne soit rétrécie par l'athérosclérose de deux tiers au moins de son calibre. D'autres revues de la littérature (2) rapportent que l'incidence de l'occlusion coronarienne thrombotique est estimée à des proportions variant de 0 à 96%. On trouve souvent des chiffres comme 60% (2), 55% (3); mais aussi 27% (4), 26% (5), 21% (6). Lorsqu'il n'existe pas d'occlusion thrombotique, certains constatent avec une grande fréquence l'absence d'occlusion athéromateuse, d'autres retrouvent toujours dans ce cas une occlusion athéromateuse ou par rupture de plaque.

Un premier groupe d'auteurs s'en tient au concept de "thrombose coronarienne" comme définition de la maladie (7). Ils pensent que la thrombose coronarienne doit toujours être considérée comme la cause des infarctus du myocarde transmuraux, avec une petite place laissée à la pathologie fonctionnelle à l'origine d'infarctus sous endocardiques ou de plages de fibroses disséminées. Ils estiment que la pratique thérapeutique (anticoagulants) a trop consacré cette conception pour que l'on puisse la réfuter, tout en reconnaissant que les discordances entre les études restent inexpliquées.

Un second groupe, constitué surtout de cliniciens et de radiologues s'attache à élucider le problème de l'image coronarographique normale accompagnant un infarctus du myocarde. La fréquence d'une telle association peut être évaluée de 8 à 14% (8). Certains évoquent alors comme explication possible soit la reperméabilisation par fibrinolyse, soit l'insuffisance coronarienne fonctionnelle, soit encore cette entité un peu mystérieuse qu'est la myocardiopathie non obstructive. On sait que dans ce cadre il a été décrit (9) l'existence d'anomalies isoenzymes de la lacticodeshydrogénase. On peut aussi incriminer une endartériolite (10). Analysant les images coronarographiques (in vivo), certains auteurs (11) constatent qu'elles prouvent l'existence du spasme coronarien, de l'association infarctus prouvé - coronarographie normale, mais ils soulignent aussi la fréquence des "thromboses" muettes électriquement...

En 1971, Lesbre et Coll. (12), dans une revue des étiologies possibles de l'infarctus du myocarde à coronarographie normale retiennent comme facteurs incriminables et par ordre de crédibilité décroissante:

1° - L'occlusion d'une branche secondaire à son origine, méconnue de la coronarographie.

2° - La recanalisation secondaire d'un thrombus

3° - Le spasme coronaire

Beaucoup moins probablement : une atteinte des artérioles intramyocardiques - une chute brutale du débit coronaire - un shunt artérioveineux précapillaire - une perturbation du transport, de la libération, de la diffusion, de l'utilisation de l'oxygène.

Moins conformistes encore dans leurs conclusions sont souvent ceux que l'on peut appeler les "angiographistes" et qui pratiquent sur matériel autopsique la visualisation du réseau coronarien, soit au moyen de substances radio opaques, soit par injection de latex suivie de corrosion. Ces auteurs sont généralement frappés par l'importance du réseau collatéral de suppléance qu'ils mettent en évidence. Baroldi (13), par exemple, considère que dans les conditions d'une sténose sévère (sup. 75%) d'un gros tronc avec présence d'une perfusion d'aval par l'intermédiaire d'une circulation collatérale à flux rétrograde, s'il se produit un infarctus du territoire considéré, notre esprit routinier se satisfera de la constatation d'un thrombus récent au niveau de la sténose.

Cette attitude est erronée selon lui car l'ancienne artère nourricière était déchue d'un rôle de perfusion réel, et la cause de l'infarctus doit être recherchée dans l'insuffisance brutale et première du réseau de suppléance suivie de la constitution d'un thrombus de stagnation au niveau de la sténose. Peu orienté vers l'étude histologique sériée, ce type de travaux dénie généralement tout rôle aux ulcérations des plaques athéromateuses.

D'autres pathologistes étudient le réseau coronarie aux moyens de coupes histologiques pratiquées systématiqueme tous les 2 mm (par ex.), ou sériées, tout le long de l'arbre coronarien extramural. Confrontant leurs constatations morphologiques avec les circonstances cliniques du décès ils tendent eux aussi à minimiser le rôle princeps de la thrombo artérielle, soulignant la sévérité des sténoses athéromateus constatées au niveau ou en aval de ces thromboses, pensant même pouvoir déduire à partir de corrélations statistiques que la thrombose serait souvent la conséquence d'un état de choc cardiogénique, lui-même secondaire à l'infarctus (14). Notons que, là encore, la pratique de coupes artérielles transversales tend à minimiser ou masquer les aspects de rupture de plaque, et que d'autre part elle conduit à laisse échapper un certain nombre d'occlusions très segmentaires.

D'autres morphologistes par le seul fait de pratiqu des coupes histologiques parallèles à l'axe du vaisseau, arrivent à des conclusions opposées : les occlusions leur paraissent fréquentes (la méthode expose à des erreurs par excès sur ce point), ils décrivent toute une pathologie "mécanique" de la plaque athéromateuse à type de fissuration oedème, vidange de son contenu nécrotico-lipidique.

Toutes ces études abordent le problème d'un point de vue assez général, sur du matériel humain. Il faut citer aussi les travaux expérimentaux sur modèles animaux, qui visent à élucider une fraction seulement à la fois du mécanisme, mais d'une façon rigoureuse.

Le pathologiste devra aussi suivre le développement explosif des investigations cardiaques pratiquées à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde en clinique : appréciation du travail et du débit cardiaques, de la cinétique, de la contractibilité myocardiques, examens isotopiques, etc...

On voit donc que l'étude anatomo-pathologique de l'infarctus du myocarde, en particulier dans le cadre de l'étude nécropsique que nous avons choisie, dépend étroitement des méthodes d'investigation pour la caractérisation précise des lésions artérielles. Les lignes qui vont suivre résultent de la confrontation entre les données de la littérature et notre expérience personnelle sur la valeur et les indications respectives des techniques suivantes :

- examen macroscopique du coeur
- angiographie des vaisseaux du coeur
- étude macro-enzymologique du myocarde
- examen histologique des artères et du myocarde.

LES METHODES DE L'ETUDE AUTOPSIQUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I- EXAMEN MACROSCOPIQUE

LES METHODES DE L'ETUDE AUTOPSIQUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

I - EXAMEN MACROSCOPIQUE DU COEUR

L'examen macroscopique commence dès l'incision du péricarde. On note alors la présence éventuelle d'un épanchement limpide, de sang ; le sang peut être présent soit en quantité minime, distillée, par transsudation à partir d'un muscle sous épicardique en infarcissement hémorragique, soit abondant, signant dans le cadre que nous avons choisi, la rupture cardiaque ventriculaire gauche ; parfois la rupture s'est faite en deux temps et il existe une "thrombose extramurale" datant de quelques jours. La main palpe le coeur cherchant l'ectasie ventriculaire à la consistance cartonnée et qui se laisse déprimer comme un objet en celluloïd, retrouvant le cordon induré des artères athéromateuses. Beaucoup d'opérateurs étudient alors le réseau coronarien par des sections transversales, espacées d'à peu près 5 mm, menées de l'ostium jusqu'à la pénétration des bronches de division dans le muscle, avec une lame que l'on imagine aiguisée et fréquemment renouvelée. Une telle attitude est légitime si, en présence d'un infarctus du myocarde, on peut se contenter d'une appréciation grossière de l'état du réseau coronarien, l'existence de thromboses récentes, d'anévrysme artériel et que l'on ne cherche pas à découvrir le mécanisme exact qui a conduit à l'ischémie myocardique puis à la nécrose.

En effet la section transversale d'une artère coronaire par un instrument aussi tranchant soit-il, détruit la paroi de ces artères là où elles sont calcifiées, déterminant de fausses ruptures de plaques, réduisant la lumière apparente du vaisseau par expulsion intraluminale de ces fragments calcifiés ; une sténose deviendra occlusion, une occlusion paraîtra suspecte. On risque d'autre part de sectionner l'artère de part et d'autre d'une sténose ou occlusion athéromateuse, et qui à ce titre peut s'étendre sur une longueur limitée.
Si l'on rapproche les sections tous les 3 millimètres pour éviter ce risque, il devient impossible de faire un examen histologique interprétable de ce qui était une artère et qui n'est plus qu'une bouillie de cholestérol et de calcium. Sans examen histologique il est alors impossible de décrire sérieusement une thrombose, son âge, l'état de la paroi sous-jacente, l'absence de coagulation post mortem.

D'autre part la pratique de telles sections ne permet pas de se faire une idée exacte de la distribution artérielle du bouquet initial de l'interventriculaire antérieure, où, bien souvent, sur quelques millimètres naissent une artère diagonale, la première branche septale profonde, la première collatérale non septale ; l'irrigation de ces branches dépend de la localisation des lésions sténosantes ou occlusives à un millimètre près et ne saurait être analysée de cette manière. Ainsi il nous paraît que toute corrélation entre l'état du réseau artériel et celui du myocarde sous-jacent est sujette à caution dans ces conditions et saurait être incluse dans une statistique portant sur la pathogénie précise de l'infarctus du myocarde.

L'ouverture longitudinale du vaisseau aux ciseaux après catéthérisme également pratiquée, présente sensiblement les mêmes inconvénients. Le réseau coronarien doit être étudié, après une éventuelle coronarographie post mortem, par prélèvement en bloc, décalcification et étude de sections histologiques rapprochées ou sériées.

Une autre remarque préliminaire doit être faite : il n'est pas raisonnable de mettre sur le même plan les lésions artérielles sus-jacentes à un infarctus selon qu'il est ancien ou récent. En effet on peut imaginer qu'une thrombose occlusive détermine un infarctus dans le territoire de distribution correspondant ; le malade survit, la cicatrisation s'organise, la thrombose s'incorpore à la paroi artérielle et peut éventuellement se rétracter et laisser se reperméabiliser ainsi partiellement le vaisseau. Si l'autopsie est réalisée à distance de l'infarctus, on conclura qu'il s'est produit sans occlusion artérielle.

II - L'ANGIOGRAPHIE CORONAIRE

L'histoire de la coronarographie doit être divisée en deux périodes : avant et après l'avènement de l'artériographie coronaire du vivant du malade. La première angiographie cardiaque in vivo fut réalisée par Radner en 1948 (15) ; depuis 1959 l'équipe du Docteur Sones (16) réalise plus de 2000 artériographies coronaires par an. Dans un premier temps, l'angiographie post mortem, seule utilisable, a permis de donner une base anatomique à l'insuffisance coronarienne permettant ainsi d'expliquer la majorité des infarctus myocardiques, puis s'est efforcée de mesurer l'importance de la circulation collatérale de suppléance face au dogme de la circulation de type terminal. Le médecin cherchait alors à se placer autant que possible dans des conditions d'injection se rapprochant au maximum du régime circulatoire physiologique.

Actuellement, la coronarographie post mortem doit permettre de visualiser sur un ou plusieurs documents l'ensemble des anomalies pariétales du réseau coronarien, et, dans un usage plus spécialisé, elle peut servir à l'étude de la microcirculation artériolaire myocardique. Dans le premier cas sa technique doit etre la plus simple possible afin qu'elle prenne une place quasi systématique dans le travail d'autopsie d'un service de cardiologie.

1) Les techniques de la coronarographie post mortem pour la visualisation des artères coronaires extramurales.

a - Rappel bibliographique

Elles sont utilisées depuis longtemps (1906) (17). Le travail de Schlesinger (18) a fait date, nous lui empruntons la description technique de la coronarographie post mortem telle qu'on peut la faire si on désire un travail soigné, se plaçant dans des conditions aussi physiologiques que possible. Schlesinger utilise comme moyen de contraste une solution d'agar-agar (gélose) et de sel de plomb colorée en bleu pour la coronaire gauche, en rouge pour la droite :

Solution A :

- Acétate de plomb ($Pb(C_2 H_3 O_3)_2$ 3H O) 60g
- Eau distillé 172 cm

chauffer pour dissoudre, filtrer, mettre au frais.

Solution B :

-Phosphate disodique ($Na_2 H P O_4$ anhydre) 24g
- Eau distillée 190cm

id.

1)- Placer 15g d'agar-agar dans un flacon de deux litres
2)- Ajouter 100 cm^3 de la solution A
3)- + 1 cm^3 de Rouge de phénol à 0,06%
4)- + 70 cm^3 de la solution B
5)- + à la pipette NaOH 10% jusqu'à obtention d'un rouge persistant (21 cm^3)
6)- mettre le volume total à 200cm^3
7)- chauffer à la flamme jusqu'à dissolution de l'agar (10 minutes)
8)- + bleu de méthylène ou fuschine basique en solution alcoolique saturée 8cm^3
9)- chauffer à la flamme une minute
10)-filtrer chaud.

11)- boucher et conserver à la température ambiante.
L'excès d'ion phosphate fait précipiter tout l'acétate de plomb et empêche sa diffusion. Si on garde le produit longtemps, mieux vaut ajouter les colorants avant emploi. L'injection proprement dite se passe de la manière suivante : le coeur est placé dans un bain de Sérum physiologique à 44-45°c, on lave le réseau avec 100cm^3 de sérum chaud sous 15cm Hg de pression, injection à 15cm Hg de pression puis on refroidit le coeur dans du sérum glacé

A la même époque Gross injecte les coronaires avec une suspension de baryum dans la gélatine chaude, fixe le coeur en totalité dans le formol puis fait des radiographies stéréoscopiques ; Spattekolz injecte gélatine et diverses substances radio-opaques et colorées puis étudie la circulation par clarification de petits blocs ; Whitten propose la corrosion après injection de celloïdine

A la lumière d'articles plus récents, les techniques apparaissent peu modifiées (19,20,21,22,23) ; les variantes portent sur le produit radio-opaque (minium, micropaque...), le support (gélatine, gélose), l'adjonction ou non de détergent. Plus récemment, Suberman (24) propose une simplification des techniques sur laquelle nous reviendrons.

b - Les techniques d'injection que nous utilisons

Pour l'étude radiologique des artères coronaires extramurales la technique d'injection associant la gélatine comme support, le minium comme produit opaque aux rayons X est bien classique et ne procure que des avantages sur le plan de la qualité des documents. La solution de gélatine, liquide à 37°c, se solidifie rapidement quand elle est portée à 4-5°c, reste souple lors des manipulations ultérieures de la pièce fixée

Le minium, finement divisé, est très opaque aux rayons X. Nous utilisons les concentrations suivantes, telles qu'elles sont données par J. Mignot (25) :

Pour un volume total de 500cm^3 on incorpore à de l'eau 25g de gélatine et 300g de minium dégraissé préalablement à l'éther Nous ajoutons 1cm^3 d'un détergent liquide du commerce* L'ensemble est porté au bain-marie à la température de 40 à 50°c. La masse d injection tiède est alors versée dans un récipient où l'on établit une pression d'air contrôlable simplement par le dispositif demonté d'un tensiomètre. Il n'est pas absolument nécessaire dans ces conditions de disposer d'un agitateur magnétique. Le coeur flotte dans un bac d'eau maintenue à 37°c ; on a préalablement cathétérisé les deux orifices coronaires avec des aiguilles à bout olivaire maintenues en place par un fil de soie noué autour de l'origine de l'artère La coronaire droite naît généralement par un orifice unique. Parfois la première collatérale, peu importante naît par un orifice séparé Avant d'introduire l aiguille il est bon de s'assurer de la perméabilité de l ostium (absence de lésions syphilitiques) et surtout de son premier centimètre par une exploration douce ; en effet la coronaire droite peut être occluse dans son trajet tout initial Parfois (26) circonflexe et I V.A. naissent par un orifice séparé, il ne faut donc pas en oublier (cela s'est vu lors de la mise en place de circulation extracorporelle). La coronaire commune gauche est très rarement sténosée ou occluse et on risque moins de méconnaître une sténose significative qu'à droite ; cependant il faut prendre garde à ne pas engager l'aiguille dans une des deux bronches de division, ce qui ferait croire à l'occlusion proximale de l autre

* Teepol

Il est bon d'emboîter dans l'embout de chaque aiguille un petit robinet tel que le robinet à trois voies utilisé pour la prise de pression veineuse ; nous préciserons plus loin son intérêt. Le flacon contenant la masse d'injection est relié aux deux aiguilles par un jeu de raccords souples. Nous ne pratiquons pas de lavage préalable des vaisseaux au sérum physiologique. La pression d'injection est maintenue entre 10 et 15 mm de mercure. La réplétion du réseau coronarien extramural se juge à l'oeil nu et est obtenue rapidement (30 secondes à 1 minute). On ferme alors les robinets emboîtés sur les aiguilles afin qu'il n'y ait pas de fuite et que les segments artériels proximaux restent bien remplis. Le coeur est plongé dans une solution refroidie vers 4-5°c afin de solidifier la gélatine. Pendant les premières minutes il est bon de retourner plusieurs fois le coeur dans son récipient pour que le minium reste réparti uniformément dans la lumière du vaisseau et qu'il ne donne pas de fausses images de sténose.

Ainsi pratiquée l'injection du réseau coronarien est réalisable en 45 minutes en comprenant le temps radiographique. Elle ne complique donc pas considérablement la pratique d'une nécropsie. Cependant elle présente des défauts qui nuisent à sa généralisation : elle nécessite des manipulations de gélatine chaude, de minium qui peuvent rebuter. La masse d'injection doit être préparée extemporanément. Par ailleurs, si l'on contrôle facilement la pression d'injection on ignore la quantité de masse injectée ; or ici on injecte un système qui n'est pas clos, puisqu'on se limite aux artères de gros calibre, et où l'excès de pression n'est guère nuisible. En revanche, la longueur totale de réseau artériel opacifié dépend directement de la quantité de masse injectée ; dans le cas présent on désire une visualisation limitée à l'arbre artériel extramural, dans des conditions à peu près reproductibles d'une autopsie à l'autre, afin que les document radiographiques soient comparables, que l'ombre des gros troncs opacifiés ne soit pas noyée dans la grisaille d'un réseau artériolaire intramural malencontreusement injecté.

Pour ces raisons nous avons été amenés à utiliser la méthode préconisée par Suberman (24). Cet auteur constate que l'injection vasculaire post mortem est finalement peu utilisée parce que les techniques telles que celle que nous venons de décrire sont en fait compliquées et astreignantes. La méthode de Suberman consiste à injecter par fractions successives à la seringue graduée un mélange Eau-Micropaque et à pratiquer des radiographies globales au fur et à mesure. Nous utilisons donc une solution constituée à masse égale d'eau et de micropaque, à laquelle on adjoint quelques gouttes d'un détergent liquide. Les ostiums coronaires sont cathétérisés par deux aiguilles à bout olivaire qui restent reliées par un tuyau souple à deux seringues en plastique remplies de la solution. On injecte 1 ml dans chaque orifice puis on fait une radiographie de face ; on injecte de nouveau 1 ml, nouvelle radiographie et ainsi de suite jusqu'à 4 à 5 ml. Une telle méthode se révèle très souple à l'usage, c'est-à-dire adaptable par chacun à ses besoins, très reproductible d'un coeur à l'autre. La solution radio-opaque peut être tenue en réserve, le tissu cardiaque n'a pas à souffrir du réchauffement imposé par la méthode précédente.

c - La pratique des radiographies

La radiographie des préparations ainsi obtenues, où seules les artères de gros et moyen calibre sont injectées, ne pose pas de problème quant à la finesse de l'émulsion photographique, le rapport de grandissement de l'objet sur l'image, le contraste et le flou dus à la pénombre. Ces questions seront soulevées dans le chapitre consacré à la microcirculation. La difficulté provient ici de ce que l'on obtient sur un plan l'image d'un objet organisé dans l'espace ; il se produira deux types d'artéfact :

- des images de superposition vasculaire de deux artères placées dans des plans différents,

- l'effacement de certaines images de sténose segmentaire si le plan de la lumière restante est perpendiculaire au rayonnement :

On obtient cependant de bonnes images en plaçant le coeur à une distance de 50 cm à 1 mètre de la source, selon la puissance de l'installation radiographique. Nous utilisons le film Définix Medical Kodak, qui est impressioné directement par le rayonnement X, donc sans écran renforçateur. Il est fourni sous pochette individuelle de papier, on le protège par une mince couche de cellophane et le coeur est déposé sur le film par sa face postérieure, le rayonnement étant vertical. Il existe donc une faible épaisseur entre l'émulsion et les vaisseaux de la face postérieure du coeur, le rendu des détails de la paroi artérielle est donc très fin. Les vaisseaux de la face antérieure donnent une image plus floue ce qui permet de reconnaître les superpositions vasculaires. On peut prendre un autre cliché du coeur, la face antérieure déposée sur l'émulsion, ainsi que des clichés de profil. Nous avons pratiqué un certain nombre de radiographies en étalant le coeur selon la méthode de Rodriguez & Reiner (27). Cette méthode d'étalement est destinée à mieux visualiser la vascularisation du septum. On sait que Schlesinger préconise l'extirpation du septum par de multiples incisions qui contrarient l'étude macroscopique et histologique du ventricule gauche, des appareils valvulaires. La méthode de Rodriguez est plus sobre en la matière et se résume ainsi :

- Une première incision sectionne la valvule pulmonaire entre les valves antérieure et gauche ; elle est poursuivie jusqu'à l'apex afin de séparer la paroi antérieure du ventricule droit de ses attaches septales.

- La deuxième incision part de l'abouchement de la veine cave supérieure et sectionne l'oreillette droite le long de son insertion antérieure sur le septum interauriculaire. Elle est poursuivie dans le même plan à travers la tricuspide (commissure antéro interne), l'éperon de Wolff, et pour la seconde fois l'orifice pulmonaire (valve droite).

- La troisième incision sectionne la paroi postérieure de l'oreillette gauche entre les orifices des veines pulmonaires droites supérieure et inférieure. Elle est prolongée à travers la petite valve de la mitrale dans le ventricule gauche jusqu'à l'apex le long de son insertion septale postérieure. On est alors obligé de sectionner le pilier postérieur de la mitrale.

Une variante de la deuxième incision consiste à préserver l'origine de l'artère coronaire droite par le découpage d'une colerette de paroi aortique autour de l'ostium.

Il est indéniable que, parmi les méthodes décrites visant à dérouler et étaler les parois du coeur en vue de radiographies, elle est celle qui est la plus élégante et la plus économique en incision. On peut constater sur la figure que le réseau septal est remarquablement bien visualisé. Malheureusement sa pratique nous en a révélé les défauts et nous a conduit à l'abandonner. Ces défauts sont les suivants :

- les coeurs dilatés à paroi mince s'étalent bien et donnent de bons clichés. A l'opposé le coeur hypertrophié est difficile à inciser, il s'étale mal sur le film radiographique et le septum ne se place plus perpendiculairement au rayonnement. Dans ces conditions on perd ainsi le principal bénéfice de la méthode.

- le coeur doit être incisé frais, et ceci pour deux raisons :

1) - parce que la fixation du coeur in toto dans la solution de formol de hyde se fait mal et conduit à des artéfacts majeurs lors de l'examen histologique tels que des aspects de disjonction des fibres,

2) - parce qu'on ne peut pas se priver de l'examen macroscopique des tranches de coeur non fixé si l'on veut pouvoir apprécier par exemple, toutes les nuances d'un aspect dépoli ou purpurique du myocarde ventriculaire.

On est donc conduit à sectionner la branche collatérale de la coronaire droite destinée à la paroi ventriculaire gauche postérieure (troisième incision de Rodriguez) ; il se produit alors une déplétion en substance de contraste, surtout si elle ne contient pas d'agent gélifiant, qui rend illusoire la lecture des lésions artérielles de voisinage.

Au total, nous n'utilisons plus la radiographie du coeur étalé selon Rodriguez et nous nous contentons de radiographies globales. Cependant à la lecture des articles des auteurs pratiquant ces techniques, il semble que ce soit la stéréoradiographie globale du coeur injecté qui donne les meilleurs résultats. Ne disposant pas de l'appareillage nécessaire, nous n'en avons pas l'expérience pratique. Nous rappellerons seulement son principe :

l'objet à radiographier possède un certain volume, c'est-à-dire que tous ses points ne sont pas à la même distance de l'émulsion. Il en résulte, on l'a vu, des superpositions gênantes si l'on pratique une seule radiographie. La méthode consiste à radiographier deux fois l'objet à partir de deux foyers d'émissio situés dans un même plan frontal et séparés par une distance égale par exemple à l'écart pupillaire. Les deux radiographies sont ensuite examinées , vues de la même distance, chacune par un des deux yeux. La reconstruction mentale donne une seule et même image en relief.

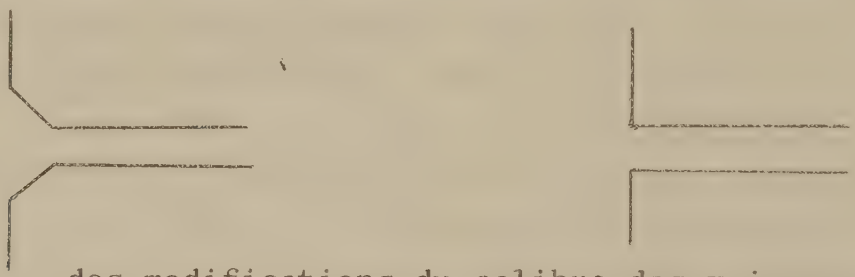
d - Analyse des lésions artérielles dans leur traduction radiologique

Lors de la coronarographie pratiquée du vivant du malade dans un but pré-opératoire ou de diagnostic, le radiologue doit traduire en terme de bilan lésionnel organique les images qu'il a obtenues. Certains aspects dynamiques conduisent à des erreurs par excès :

Ce sont les rares cas de pont musculaire systolique sténosant, de spasme à l'injection. Beaucoup plus fréquentes sont les erreurs par défaut dans l'appréciation des lésions pariétales. Dans le cadre que nous avons choisi, la coronarographie n'est que le temps préliminaire, soit à la dissection de l'arbre artériel, soit à son examen histologique sérié, et les erreurs seront corrigées lors de ce temps.

Néanmoins on doit s'efforcer d'analyser attentivement et de décomposer les images lésionnelles artérielles. Ce pourra être :

- des rétrécissements des origines des principales collatérales, qui normalement se présentent ainsi :



- des modifications du calibre des vaisseaux
  - dilatation qui va de pair avec l'âge mais aussi avec certaines lésions athéroscléreuses.
  - calibre normal, le vaisseau peut être cependant athéromateux.
  - une plaque d'athérome, un thrombus pariètal, un gonflement aigu d'une plaque, donnent un rétrécissement. Cette sténose est le plus souvent excentriqu au minimum érosion marginale avec perte du parallélisme des bords, ou plus marquée en bec de flûte.
  - une irrégularité mineure de la paroi indique une plaque intimale. Des images de ce type sont constant après quarante-cinq ans.

- on apprécie la longueur et le nombre des sténoses. Courte et unique, expérimentalement il faut que le calibre soit réduit de plus de 75% pour diminuer le flux. En pratique, une sténose supérieure à 50% est considérée comme significative ; on les classera donc en modérée (25%), moyenne (50%), serrée ($\geqslant$75%). Même si elles sont moins serrées, des sténoses longues ou courtes mais multiples sont aussi significatives. A la longue les remaniements pariètaux donnent dans les segments distaux un aspect lisse à la lumière et il devient difficile de les distinguer des vaisseaux normalement petits ; on se guidera alors sur l'appréciation de l'équilibre général de la distribution gauche - droite de l'irrigation myocardique.

- on repère aussi :

. les calcifications pariètales (sur un éventuel cliché avant injection)
. les ulcérations (rarement visibles à cette échelle)
. les occlusions. Se méfier des occlusions occupant l'origine d'une collatérale.
. les collatérales de suppléance, caractéristiquement allongées, enroulées et tortueuses.

Au terme de cet examen on aura une vue globale macroscopique de l'état du réseau coronarien extramural. Cela permettra de mieux diriger les prélèvements en vue de l'histologie, faisant passer le couteau loin des zones occluses ou très calcifiées. De plus on conserve un document maniable de l'état du réseau coronarie parlant lors des confrontations anatomocliniques.

Dans certaines études orientées, on pourra être amené à pousser l'injection de la masse radio-opaque afin de visualiser les anastomoses de plus gros calibre. On sait que les anastomoses intra et extracardiaques sont constantes, mais qu'on les trouve préférentiellement dans les coeurs pathologiques : athérosclérose,

puis valvulopathies, hypertension artérielle, coeur sénile. Leur description hiérarchisée varie selon les auteurs :

Pour Arnulf (1965), on trouve dans 50 à 65% de tous les coeurs des anastomoses transseptales entre perforantes postérieures et antérieures, au tiers moyen ou inférieur du septum. Puis viennent les anastomoses ventriculaires gauches entre terminales de l'I.V.P., descendante postérieure de la coronaire droit et marginale gauche. Enfin, on peut trouver les anastomoses auriculaires, ventriculaires droites, apicales, de la "croix du coeur".

Fulton (1963) distingue les anastomoses ventriculaires selon la couche myocardique intéressée et le calibre du vaisseau e

anastomoses épicardiques
- ventriculaires droites, surtout à la face antérieure entre C.D. et I.V.A., moins à la face postérieure
- ventriculaires gauches, de petit calibre
- apexiennes, importantes et larges
- dans le sillon interauriculoventriculaire entre coronaire droite et circonflexe.

anastomoses profondes
- transseptales, importantes, de gros calibre : 100 à 300 μ
- plexus sous-endocardique du ventricule gauche, constant, de 100 à 200 μ de diamètre (confirmé par Ester 1966)
- le plexus sous-endocardique du ventricule droit est moins important.

Fulton voit dans le bord gauche une zone défavorisée.

Enfin Roujeau et Collaborateurs à propos de 48 injections post mortem, observent par ordre de fréquence décroissant de 80 à 50% les anastomoses suivantes : septales, ventriculaires gauches, apexiennes, ventriculaires droites, auriculaires, de la "croix du coeur".

On voit donc que les auteurs ne s'accordent pas exactement sur la description topographique des anastomoses coronariennes, pas plus qu'il ne s'accordent sur leur valeur fonctionnelle. De toute façon, dans un compte rendu d'angiographie post mortem on devra s'efforcer de définir les anastomoses artérielles cardiaques par leur localisation myocardique et surtout par leur type selon qu'elles sont issues du même tronc (anastomoses en pont), de deux artères issues de la même coronaire (coronaire droite, I.V.A., artère circonflexe), de deux artères issues de coronaires différentes. (28,29,30,31,32,33).

2) La microangiographie

La microcirculation ventriculaire a été jusqu'à présent moins étudiée que le réseau artériel proximal. Le terme de microcirculation englobe un domaine d'étude extrêmement vaste. En première approximation on peut le diviser en deux :

- Les caractéristiques fonctionnelles dynamiques de la circulation sanguine et plasmatique dans les artérioles, capillaires et veinules.

- La visualisation anatomique post mortem de ce lit vasculaire.

Nous n'avons pas pratiqué l'étude fonctionnelle de la microcirculation cardiaque et nous n'en évoquerons ici que des notions tirées de lectures, propres à mieux faire comprendre l'aspect anatomique. Du point de vue morphologique le lit vasculaire peut être divisé en segments artériolo-capillaire et capillo-veinulaire.

La microcirculation veineuse du coeur est d'un type très particulier. On sait qu'expérimentalement le coeur supporte parfaitement la ligature du sinus coronaire à son abouchement (34) et que l'appréciation du rôle des veines de Thébésius dans certaines conditions ischémiques est controversée. Nous n'avons pas non plus expérimenté les techniques qui visualisent ce secteur et nous nous sommes tenus à l'étude du réseau artériolo-capillaire.

a - Techniques d'études du réseau artériolo-capillaire

Parmi les méthodes d'étude vasculaire (péroxydases, encre de chine, injection...) nous avons retenu la technique d'injection par gélatine-minium. Elle est directement issue de la technique d'injection des vaisseaux extra-muraux. Certaines modifications permettent de faire pénétrer plus avant la masse d'injectio

Ici le coeur doit être strictement réchauffé à 37° par séjour prolongé au bain-marie. Le gélatine - minium, bien fluide, doit être injecté pendant longtemps. Quelques soient les masses d'injection utilisées, les auteurs préconisent des temps de l'ordre de 10 minutes à 1 heure (35), de 15 à 30 minutes (36,37). La prolongation du temps d'injection permet surtout d'obtenir un remplissage homogène du réseau vasculaire jusqu'à un diamètre minimum donné des vaisseaux. Pour un temps d'injection suffisamment prolongé c'est la viscosité de la masse d'injection qui détermine son degré de pénétration. Il est bon de fixer le coeur in toto ce qui permet ultérieurement de faire facilement des tranches transversales de 5 mm d'épaisseur.

Les radiographies sont prises sur film Kodak Definix Medical. Si l'on désire profiter de l'injection pour visualiser le réseau artériel coronarien extra-mural, il suffit de faire passer la coupe la plus proche de la base du coeur sous le sillon auriculo-ventriculaire et de radiographier ainsi en bloc la base du coeur. Bien entendu, la visualisation des gros troncs est moins bonne qu'avec la technique décrite plus haut car l'image est empâtée par la diffusion artériolaire du produit de contraste. Avec la masse d'injection utilisée pour les injections banales, on obtient une visualisation artériolaire mais rarement capillaire, favorable à l'observation de ces coupes relativement épaisses.

Si l'on désire obtenir le remplissage du lit capillaire il est alors préférable d'utiliser le Micropaque à une concentration de 30 à 60% dans de l'eau gélatinée à 4%. Selon Farrer Brown (37) le chromopaque serait supérieur, donnant une injection plus régulière et de pénétration contrôlable. Pour la confection des coupes nous utilisons l'inclusion en gélatine de tranches de 1 cm d'épaisseur, et préparées à froid selon la technique de Gough (38).

On obtient ainsi des coupes macroscopiques d'épaisseur contrôlée de 100 à 1 ou 2 mm, éventuellement sériées. Les capillaires pourront être visualisés radiographiquement au moyen des plaques Haute-Résolution Kodak. Pour utiliser au mieux l'extrême finesse de grain de cette émulsion rappelons qu'il faut un diamètre du foyer d'émission (f) le plus petit possible, une distance du foyer à l'image (a) grande, une distance de l'objet au plan de l'image (b) petite. Si d est le diamètre de l'objet, par exemple un vaisseau, la dimension de la pénombre (d) est donnée par l'expression :

$$p = \frac{b}{a-b} f.$$ p indépendant de d.

Notre générateur de rayons x (Machlett) possède un diamètre de foyer d'émission f=5mm, pour une distance du foyer à la plaque a = 50 cm, une coupe d'épaisseur b = 500 μ, on voit que p est inférieur à 5 microns ; comme la résolution des plaques MR est de l'ordre de 1 micron, les conditions sont réalisées pour la visualisation des capillaires (39).

Les coupes de 100 à 500 μ d'épaisseur peuvent être aussi examinées à la loupe binoculaire après déshydratation, éclaircissement et montage entre lame et lamelle. On obtient ainsi une saisissante impression de relief avec un pouvoir de résolution qui ne dépend que de la loupe ou du microscope et de l'épaisseur des coupes (38). Les difficultés rencontrées dans la réalisation de ce type d'injection nous ont paru être les suivantes :

- Il est difficile d'obtenir une pénétration identique des différents territoires vasculaires : dans certains faisceaux musculaires les capillaires sont injectés, dans d'autres le réseau artériolaire est amputé, en bois mort. En effet l'injection réalisée est très différente des conditions de perfusion physiologiques.

Au début de l'injection les artérioles issues des collatérales proximales du gros vaisseau cathétérisé seront remplies, alors que la masse d'injection n'aura pas encore atteint des artérioles de même calibre, situées à l'extrémité du territoire de distribution de ce même gros vaisseau. Il faut donc prolonger le temps d'injection mais l'on risque alors de pousser trop loin (lit capillaire) la masse dans les territoires proximaux. La qualité des documents présentés par Farrer-Brown (36-37) laisse à penser que la substance de contraste qu'il utilise présente effectivement des avantages. Mignot préconise l'injection préalable de substances vasodilatatrices (papavérine,

- les prélèvements histologiques obtenus à partir de ces coeurs fixés in toto, incubés à 37°c pendant trois quarts d'heure sont de médiocre qualité ; la topographie générale du tissu conjonctif de cloisonnement est cependant reconnaissable. Enfin, l'examen histologique permet de vérifier le degré de pénétration de la substance de contraste.

b - Rappel de quelques données physiologiques

La circulation coronarienne se fait sur un mode particulier. Elle diffère à droite et à gauche. Le flux gauche chute nettement pendant la période de contraction iso volumétrique et le flux systolique est en général inférieur au flux diastolique. Ce régime diffère complètement du régime artériel des autres viscères. Le débit coronarien droit est maintenu pendant la systole. Le flux veineux droit est à prédominance systolique. Le segment méta artériolaire est développé avec ses dispositifs sphinctériens ouvrant ou fermant le lit d'aval segment par segment, capillaires nombreux avec zones d'atrophie ou d'hyperdéveloppement (13).

c - Configuration anatomique de la circulation artériolo-capillaire

Nous suivrons essentiellement les descriptions de G. Farrer Brown dont nous avons retrouvé tous les éléments sur nos propres préparations.

. Paroi ventriculaire gauche.

A leur entrée dans le muscle, les branches artériell épicardiques prennent une direction radiale centripète. Leur division affiche une disposition en espalier constante et caractéristique. Leur diamètre initial est de 400 à 1500 µ. La disposition tourbillonnante et oblique des fibres à l'apex rend cette disposition moins visible. Lorsque l'injection est complète on voit ce réseau artériolaire atteindre la bordure sous-endocardiq Plus rares sont les vaisseaux droits qui filent directement vers les colonnes charnues qu'ils irriguent sans se ramifier auparavant dans la paroi. Ils participent, par l'intermédiaire de la base d'implantation des colonnes charnues, à l'irrigation du plexus sous-endocardique. Les collatérales des vaisseaux radiaux suivent dès leur naissance la direction des faisceaux musculaire qu'elles irriguent, sauf dans la région sous-endocardique où elles terminent en pelote d'épingle le rameau centripète. Les vaisseaux droits qui irriguent le pilier antérieur de la mitrale proviennent généralement de l'I.V.A., parfois de la circonflexe. Le pilier postérieur est irrigué par des branches de la coronair droite ou de la circonflexe. Lorsque les conditions d'injection sont différentes dans les territoires droit et gauche, le remplissage vasculaire y est différent et nous avons toujours trouvé une ligne de démarcation nette en accord avec Farrer-Brown, mais en contradiction avec Gross (1921).

. Il est plus difficile de mettre en évidence la topographie de la distribution vasculaire du ventricule droit car la paroi est plus mince. Cependant Farrer Brown par des injections de coeur d'enfant et des coupes tangentielles, montre que la disposition est identique à celle du ventricule gauche : artères radiaires en espalier et vaisseaux droits irrigant les piliers. Il faut noter la présence d'un important vaisseau (jusqu'à 1 mm de diamètre) venu de l'I.V.A. et qui emprunte le trajet de la bandelette ansiforme pour irriguer les colonnes charnues antérieures du ventricule droit (42).

d - Microvascularisation de l'infarctus récent (moins de 15 jours) et semi récent (15 jours à 2-3 mois)

L'aspect angiographique est ici des plus variables. Dans l'infarctus récent on peut constater un trou vasculaire complet dont les limites correspondent exactement à celles de l'infarctus (repérées par méthode enzymatique, voir chapitre III). On peut aussi constater des raptus dans la zone infarcie, non explicables par un excès de pression d'injection. Dans deux cas d'infarctus en deux temps (voir chapitre IV) nous avons constaté un trou vasculaire dans la zone la plus anciennement infarcie, et une injection de l'infarctus secondaire périphérique. Enfin, la zone infarcie peut être normalement injectée. Comment peut-on expliquer une telle disparité de résultats ?

Prenons d'abord le cas d'un infarctus récent, non injecté, trouvant sa cause dans une obstruction proximale d'un gros tronc coronarien. On comprend que, chez le patient vivant, le flux sanguin soit interrompu par cette occlusion et qu'il ne puisse couler à un débit suffisant pendant chaque diastole dans le trajet étroit et sinueux d'anastomoses de suppléances,

anatomiques mais non fonctionnelles. Lors de l'injection vasculaire ces mêmes circuits anastomotiques laissent passer la masse d'injection, certes à un rythme distillant, mais qui dure 15 à 30 minutes. L'obstruction proximale est donc, dans ces conditions, court-circuitée et ne peut pas expliquer le trou vasculaire. Il faut alors admettre que c'est la microcirculation locale, au sein du foyer de nécrose, qui ne peut accepter le produit de contraste, soit parce que les petits vaisseaux sont détruits, soit parce qu'un oedème interstitiel les collabe. Comme preuve à l'appui de cette hypothèse, on peut souvent apercevoir, traversant la zone avasculaire, une artériole plus importante dont la paroi a résisté : le trou vasculaire s'explique ainsi non par l'obstruction proximale, mais par l'inaptitude de la microcirculation de la zone nécrosée à recevoir la masse d'injection.

Les raptus s'expliquent facilement : l'occlusion proximale est court-circuitée et le produit de contraste s'extravase à partir d'un réseau artériolo-capillaire nécrotique. Dans le cas de l'infarctus en deux temps, on peut supposer que l'infarctus le plus récent n'a pas encore détruit son réseau vasculaire local qui se visualise. Enfin, lorsque la zone infarcie est injectée, on peut penser que :

- soit il s'agit d'un infarctus très récent au réseau vasculaire local conservé,

- soit il s'agit d'un infarctus semi récent, et l'on a injecté les néovaisseaux du tissu de granulation de remplacement. L'aspect est alors volontiers anarchique avec pauvreté vasculaire centrale.

En conclusion l'injection du réseau circulatoire n'a pas de rapport constant avec les conditions de perfusion in vivo : une zone non injectée n'était très probablement pas perfusée, mais une zone nécrotique injectée n'était probablement pas perfusée de façon efficace in vivo.

e - Microvascularisation des cicatrices d'infarctus (plus de 2 mois)

. Dans le cadre des cicatrices d'infarctus macroscopiquement massives, on peut isoler trois stades successifs des remaniements de la microcirculation en rapport avec la hyalinisation progressive des lésions.

1. un aspect plexiforme anarchique, mêlant des néovaisseaux de 40 à 50 μ de diamètre, circonférentiels et les anciennes artérioles radiaires plus ou moins remaniées. Il correspond au tissu cicatriciel jeune.

2. Un aspect de "réseau circulatoire à vaisseaux dilatés" (Farrer Brown), à larges mailles bordées d'artérioles dilatées anastomosées, répondant à une cicatrice plus organisée.

3. Enfin, les cicatrices scléreuses sont parcourues de rares et grêles vaisseaux circonférentiels. C'est aussi le mode de vascularisation des anévrysmes pariétaux.

. Les petits foyers de sclérose étoilée, macroscopiquement discrets, sont objectivés par un trou dans les mailles du réseau des capillaires sinusoïdes.

. Enfin, il a été signalé des débuts de vascularisation d'un mural thrombus en voie d'organisation.

f - Les rapports de la microcirculation et des faisceaux musculaires cardiaques.

Rappelons que le coeur est décomposable en deux grands groupes musculaires :

. Les muscles bulbospiral superficiel et sinospiral superficiel, minces, issus de la charpente fibreuse du coeur, le nappent jusqu'à la pointe qu'ils pénètrent pour donner en remontant vers la base les colonnes charnues et les piliers des valvules auriculo-ventriculaires.

. Deux muscles circulaires, épais, à fonction d'éjection, le bulbospiral profond et le sinospiral superficiel. Ils contractent des rapports complexes au niveau du septum.

Entre 1934 et 1942, des auteurs dont les plus remarquables sont Robb & Robb et Lowe (44,45) ont voulu relier étroitement la topographie des infarctus à celle des faisceaux musculaires. Ils s'appuyaient d'une part sur l'examen de coupes transversales de coeurs porteurs d'infarctus et d'autre part sur une théorie de la vascularisation de ces faisceaux musculaires. Cette théorie affirme que la segmentation musculaire commande la distribution des artères de moyen calibre. Ceci semblait prouvé par des injections par ponction distale d'artères épicardiques, la masse d'injection ne colorant qu'un faisceau musculaire.

Ce que nous avons vu de la microcirculation ventriculaire infirme totalement cette théorie. Les artères radiaires transfixient la paroi ventriculaire dans toute son épaisseur, irriguant par conséquent différentes couches musculaires. Naturellement, au-delà d'un certain nombre de divisions, les artérioles collatérales s'attachent à un faisceau musculaire et n'irriguent que lui.

Comme l'affirment Miale, Bled Soe et Coll. (46) "les faisceaux musculaires n'ont pas de vascularisation propre...
Les infarctus débordent sur des portions adjacentes de muscles différents...Leur localisation n'est pas systématisée selon les faisceaux musculaires, mais selon le réseau artériel de distribution". (47,48,49).

III - LA DELIMITATION MACROSCOPIQUE PRECISE ET PRECOCE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE PAR LES METHODES ENZYMATIQUES

III - LA DELIMITATION MACROSCOPIQUE PRECISE ET PRECOCE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE PAR LES METHODES ENZYMATIQUES

Le pathologiste qui est amené à examiner macroscopiquement le coeur d'un sujet éventuellement porteur d'infarctus du myocarde, ancien ou récent, se trouve confronté à deux problèmes:

- poser le diagnostic d'infarctus dans les cas où la mort est survenue moins de 6 à 12 heures après le début des signes cliniques et dans les cas de morts subites coronariennes.

- en présence d'un infarctus macroscopiquement certain, le délimiter précisément.

Dans le premier cas on sait que l'infarctus n'induit pas de modifications macroscopiques dans les 48 heures premières de sa constitution. Au delà de ce délai, les signes en sont d'abord très discrets à type d'aspect dépoli du muscle associé à une coloration plus sombre. L'examen histologique, pratiquement négatif avant 6 heures, montre parfois des signes discrets à type d'oedème, gonflement nucléaire et nucléolaire à partir de 6 heures. Dans l'ensemble, les auteurs admettent qu'on ne peut faire régulièrement le diagnostic que pour des lésions de plus de 12 heures d'âge. Quand on sait que, selon les estimations, 40 à 75% des morts précoces dans l'infarctus du myocarde ont lieu dans la première heure qui suit son déclenchement, on mesure l'importance d'un tel diagnostic.

La délimitation précise d'un infarctus confirmé n'est pas toujours chose facile. Bien souvent il existe une gradation insensible entre le centre de la lésion, alors généralement hémorragique, et le muscle sain à distance ; même dans le cas d'une nécrose d'aspect chamois, bien délimitée, on peut laisser échapper une extension plus récente de la lésion (infarctus en deux temps). Là encore l'examen histologique n'est qu'un appoint imparfait car il ne peut donner, sauf multiplication abusive des prélèvements, une vue générale topographique.

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la cellule musculaire cardiaque nécrosée ou ischémiée. La clinique a montré que la nécrose cardiaque induit souvent une augmentation importante du taux sérique de certains enzymes initialement intra-cellulaires. Parallèlement, des études expérimentales s'efforçaient de préciser par l'histologie, l'histochimie et l'histoenzymologie, les caractéristiques de la cellule myocardique en voie de nécrose. C'est la découverte de la diminution précoce du taux intra-cellulaire des enzymes impliqués dans les deshydrogénations qui a conduit à mettre au point les techniques macroscopiques de recherche et de délimitation de l'infarctus myocardique. Le principe en est le suivant :

on fait incuber dans un milieu tamponné la tranche de coeur avec un composé indicateur d'oxydo-réduction ; ce corps agit comme accepteur d'électrons et se colore sous sa forme réduite, il doit d'autre part être insoluble. Il colorera donc les zones myocardiques saines ou encore capables d'un métabolisme oxydatif, laissera en leur teinte les zones suffisamment ischémiques ou nécrosées.

En 1956, Néoral et Collaborateurs appliquent ce principe avec le tellurique de sodium associé au malate de sodium comme substrat, et obtiennent après une incubation longue (7heures) un précipité gris foncé. Jestädt (1957-1959) utilise le chlorure de triphényl tétrazolium (TTC).

C'est Nachlas et Shnitka en 1963 (51) qui publient la technique qui est actuellement généralement utilisée. Le colorant est le nitro bleu de Tétrazolium (chlorure de 2-2' di - p. nitro phényl - 5-5' diphényl - 3-3' - (3,3' dimethoxy - 4,4' diphenylene) ditetrazolium) dont les avantages sont les suivants :

1) incubation courte de 20 à 40 minutes

2) formation d'un dérivé coloré bleu bien visible,

3) insoluble dans l'eau et les solutions formolées (mais soluble dans l'alcool et les hydrocarbures benzéniques).

Le nitro BT est dissout à la concentration de 0,5mg par ml dans du tampon phosphate de Sörensen à pH 7,4.

Quelques détails supplémentaires sur le mécanisme de la réaction permettront de comprendre la signification de la positivité ou négativité de la coloration. Dans la pratique histochimique, où les sels de tétrazolium sont très utilisés, la spécificité de ces réactions colorées est assurée par l'introduction du substrat et du coenzyme spécifiques de l'enzyme des hydrogénase à tester. La présence de succinodéshydrogénase est révélée par la formation du dérivé coloré en présence de succinate, sans cofacteur, puisque dans le cas particulier l'électron est transmis directement aux flavoprotéines. La lacticodéshydrogénase, abondante elle aussi dans la cellule myocardique, est révélée en présence du substrat mais aussi de NAD comme cofacteur intermédiaire. La spécificité de telles réactions dépend aussi d'une durée d'incubation donnée assortie de concentrations fixées des réactifs.

Que se passe-t-il dans le cas présent, si l'on met à incuber une tranche de coeur sain en présence de Nitro-BT ? Si le prélèvement du coeur a lieu moins de 12 heures après le décès (cadavres conservés à +6°c), l'incubation réactive l'ensemble des processus déshydrogénasiques des cellules myocardiques situées juste au niveau de la tranche de section, soit d'après notre expérience personnelle par contrôle histologique sur une épaisseur de 50 μ.

Des substrats participant à des chaînes métaboliques très diverses comme le succinate, le lactate, le β-hydroxybutyrat réduisent le sel de tétrazolium soit directement, soit par l'inte diaire des cofacteurs NAD et NADP. On aura donc une coloration macroscopique bleue, témoin de l'existence d'une activité déshydrogénasique globale des cellules myocardiques. Si le délai de prélèvement est plus grand, les différents substrats sont consommés par le métabolisme ralenti post-mortem, ou diffusent passivement. La réaction risque donc d'être négative et l'on doit alor incorporer du substrat (succinate, lactate) diminuant ainsi la se sibilité de la méthode mais la rendant en principe spécifique d'u enzyme donné. Si l'autolyse est trop avancée, les enzymes eux-mêm sont détruits : ceci se produit pour des cadavres conservés à +6°c, et autopsiés après 48h, ce délai étant ramené à 8h pour un corps non refroidi.

Expérimentalement, chez le chien, le premier effet d'une occlusion artérielle coronaire est de réduire la quantité de substrat disponible au niveau des cellules ischémiées. Les portions de myocarde intéressées ne se colorent donc plus après incubation simple en présence de Nitro BT, mais l'adjonction de substrat (succinate, NAD, lactate et NAD) rétablit la coloration dans les 24 premières heures suivant l'occlusion. Le taux des enzymes subit une baisse parallèle mais retardée ; toujours chez le chien, le taux des enzymes commence à diminuer après :

- 2 heures pour la déshydrogénase lactique
- 4-5 heures pour la succinodéshydrogénase.

puis baisse rapidement pour atteindre un taux de 30 à 50% après 12-15 h d'ischémie.

On comprend donc que la méthode sera plus sensible pour détecter les fibres en voie de nécrose si l'on peut s'abstenir d'ajouter un substrat au milieu d'incubation. Si, après 25 mn d'incubation les zones présumées saines ne se colorent pas (autolyse), on peut alors incorporer le substrat.

Quelle est la sensibilité de la méthode ?

Dans leur travail initial, Nachlas et Shnitka estiment que chez l'homme les territoires privés d'irrigation artérielle depuis plus de 6 heures sont révélés par une absence de coloration. Parmi les auteurs utilisant à leur suite la méthode, certains lui accordent une grande sensibilité : 2 heures d'ischémie pour Bouch et Montgomery (52), d'autres noms : 24 heures pour Deloche (53). Parmi la vingtaine de cas que nous avons étudiées par cette méthode, un seul n'a pas révélé d'absence de coloration : il s'agissait d'un patient décédé 4 heures après le début d'une symptomatologie douloureuse thoraco-abdominale et porteur de signes électro cardiographiques évocateurs d'une nécrose myocardique ; l'incubation avait été effectuée d'emblée en présence de substrat.

Quelle est la valeur topographique de la méthode ?

A l'examen des tranches cardiaques incubées, la délimitation des zones non colorées est très nette, rendue particulièrement visible par le contraste entre la couleur jaune ou brune du muscle infarci et le précipité bleu foncé déposé sur le muscle supposé sain. La persistance d'un liseré sous-endocardique coloré de 1 à 2 mm d'épaisseur, traduisant l'existence d'une oxygénation directe de cette mince bande myocardique par le sang intra-cavitaire, est un témoin de la précision de la coloration. Cependant on peut se demander si des cellules myocardiques simplement ischémiées et non vouées à la nécrose ne sont pas incluses dans les zones non colorées.

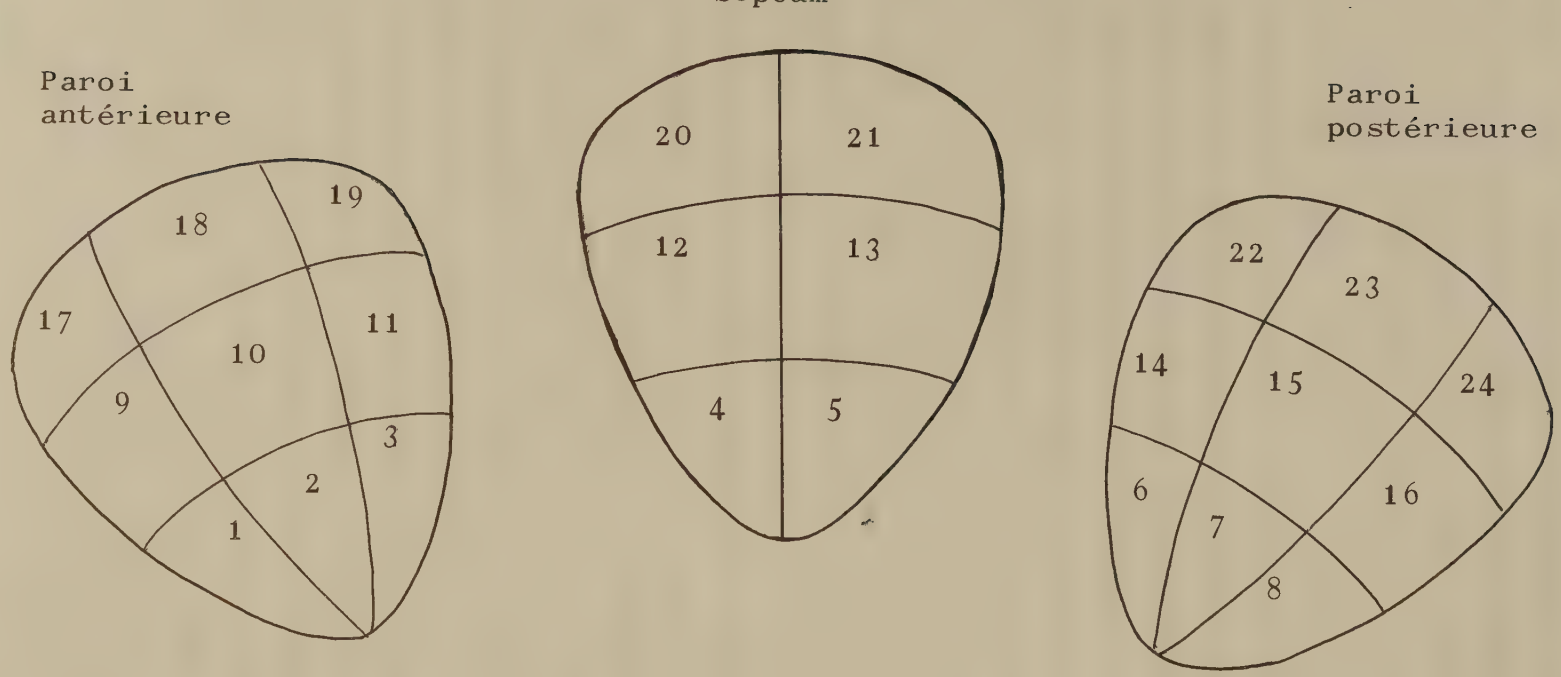
Dans une étude parue en 1971, Dusek et Collaborateurs (67) montrent que les cellules myocardiques disposées en bordure d'infarctus expérimentaux chez le rat, ischémiques mais non nécrosé présentent au contraire une très vive positivité aux réactions histochimiques de mise en évidence des déshydrogénases. On peut donc dire que, dans des conditions d'autolyse acceptables, toute zone non colorée du myocarde est une zone vouée à la nécrose, en sachant que la graisse et le tissu cicatriciel ne réduisent pas le tétrazolium dans les conditions d'incubation. Comme on l'a vu, on risque plutôt des erreurs par défaut, la méthode n'étant pas sensible à une ischémie-nécrose ayant duré moins de 3 à 6 heures avant le décès.

Cette technique enzymologique permet donc d'avoir une excellente appréciation topographique de l'étendue d'un infarctus, confirmé ou récent. Sa pratique révèle la fréquence élevée réelle des infarctus des piliers de la mitrale associés à un infarctus récent apical, et ce, dès l'examen macroscopique.

Elle permet de réaliser une cartographie précise des lésions ventriculaires gauches. Si l'on désire étudier les corrélations entre les lésions artérielles et myocardiques, il est commode de refroidir le coeur, après prélèvement du réseau artériel (voir chapitre IV,1), et de le débiter en tranches transversales à son grand axe, de0,5 à 0,8mm d'épaisseur, au moyen d'une machine à coupes macrotomiques. Toutes les quatre tranches, on en prélève une pour coloration au Nitro BT, les autres étant fixées immédiatement en vue de l'étude histologique. On a donc en moyenne de 3 à 5 tranches étagées de la pointe à la base et dont l'étude permet de relever avec précision la topographie de l'infarctus. On peut reporter les mesures effectuées sur un diagramme utilisé par Sayen, Sheldon et Wolferth (54) (voir schéma I)

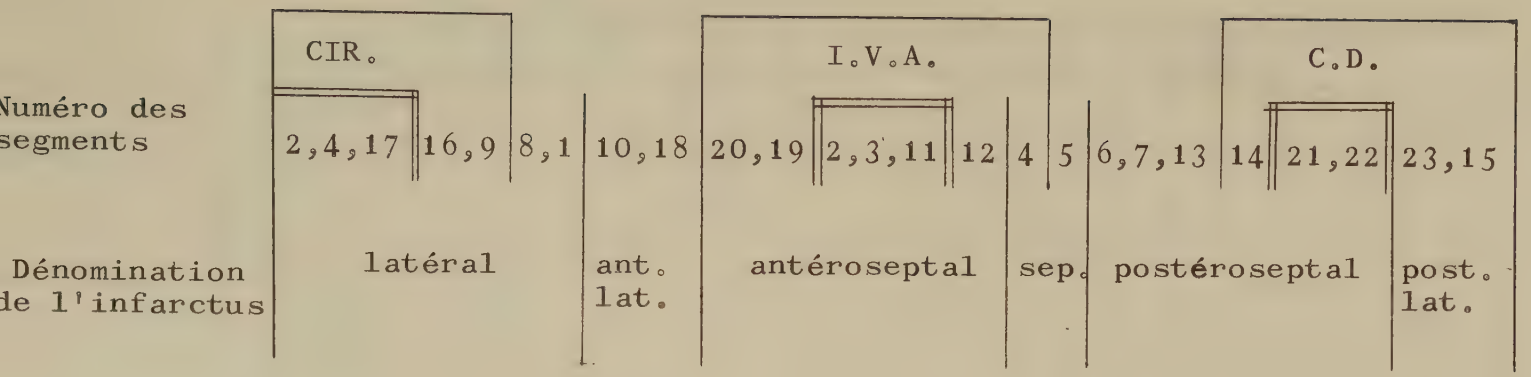
Certains segments ainsi découpés sont considérés comme toujours irrigués par la même artère, d'autres font partie de sa zone d'influence habituelle, les derniers enfin ont une irrigation variant avec chaque coeur (voir schéma II). Ce schéma est très détaillé quant au découpage de la paroi ventriculaire gauche mais ne tient pas compte du volume myocardique réel de chacun de ces segments ainsi délimités. On pourra donc utiliser aussi le schéma suivant sur lequel il est plus aisé d'effectuer une approximation de la quantité de myocarde infarci (voir schéma III). Chaque segment est censé représenter la même masse de myocarde ventriculaire gauche, soit 1/21 de la masse totale. Il suffit donc d'additionner les segments ou portions de segments infarcis relevés sur le schéma, ramener le total sur 100 et l'on a une première approximation de la masse ventriculaire infarcie (sans oublier de tenir compte du caractère sous-endocardique ou transmural de la nécrose).

Dans d'autres études d'orientation différente, on peut être amené à calculer de façon précise la proportion de muscle infarci. Ce peut être par exemple dans les tentatives de corrélations entre la survenue d'un choc cardiogénique ou des paramètres E.C.G. quantitatifs d'une part, et la masse musculaire infarcie d'autre part. Après avoir débité le coeur en tranches fines, il faut alors en colorer une sur deux et les étudier par planimétrie : études pratiquées d'abord sur le poumon (55) et transposées au coeur (56). On applique à cet effet sur les tranches colorées un papier cellophane semé de points régulièrement disposés en quinconce à une distance fixe les uns des autres (0,3 à 0,5 cm par exemple). Chaque point est repéré comme sain ou infarci sur chaque face des tranches, puis comptabilisé ; on en déduit ainsi une quantification volumétrique précise du muscle infarci.

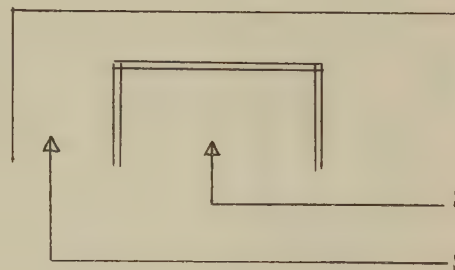


Segmentation de la paroi ventriculaire gauche. A chaque territoire délimité correspond un volume myocardique différent. (Sayen, Sheldon et Wolferth.)

Schéma I



Légende :



Segments pariétaux irrigués exclusivement par l'artère considérée

Segments irrigués le plus souvent par l'artère considérée

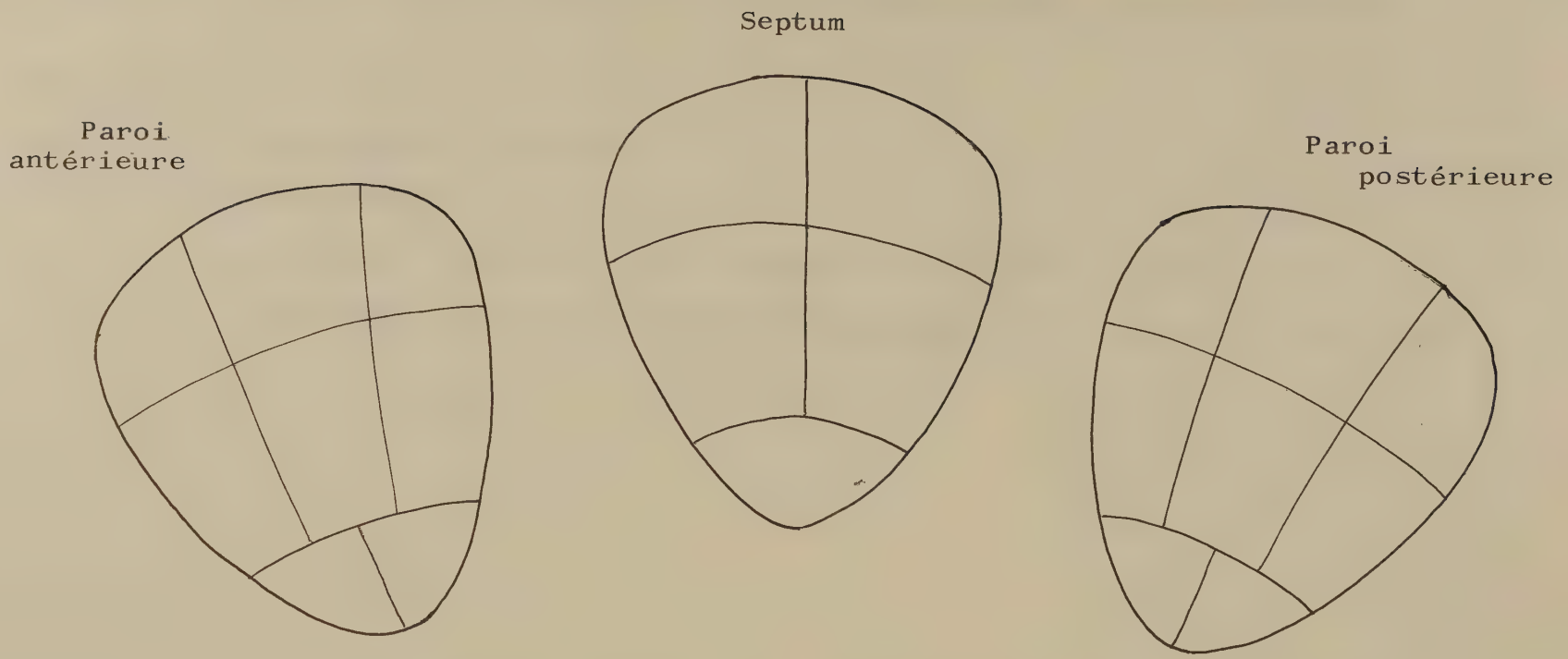
CIR. : artère circonflexe (gauche)

I.V.A.: artère interventriculaire antérieure

C.D. : artère coronaire droite

Correspondance entre la segmentation des parois ventriculaires et les territoires de distribution artérielle (Sayen, Sheldon et Wolferth).

Schéma II



Segmentation de la paroi ventriculaire gauche.

Les territoires ainsi délimités représentent des volumes myocardiques comparables.

Schéma III

Enfin, signalons que, associée aux techniques microradiographiques, cette délimitation précise de l'infarctus permet de faire justice de conceptions qui liaient trop étroitement la topographie de l'infarctus et la distribution des faisceaux musculaires myocardiques.

La méthode au Nitro BT présente cependant l'inconvénient d'être onéreuse. Si l'on utilise le réactif pur, il est fourni dans le commerce à un prix de l'ordre de 400 à 500 francs le gramme. L'incubation d'une tranche de coeur nécessite 200 ml de solution soit 100 mg de produit. Un tel prix de revient interdit donc en fait l'étude de plusieurs tranches par coeur. Nous avons alors cherché un réactif moins coûteux et l'avons trouvé sous la forme du bleu de tétrazolium. Ce colorant était utilisé en histo enzymologie comme indicateur d'oxydoréduction, mais fut rapidement délaissé au profit de composés dérivés donnant un meilleur contraste à l'examen microscopique. L'examen macroscopique est moins exigeant et nous utilisons maintenant une technique dérivée de Farber et Louvière (1956), cités par M. Gabe (57).

Le soluté est constitué par le tampon phosphate de Sörensen 0,1 M à pH 7,4. Le bleu de tétrazolium est incorporé à la concentration arbitraire de 0,5 mg par ml de solution finale. Il est alors nécessaire d'ajouter : 1/Un agent bloquant la chaîne des cytochromes ; lecyanide à une concentration finale de 0,005M (soit 0,05g pour 200 ml).

2/Un facilitateur non spécifique des transferts d'électrons ; le N méthyl phénazonium méthosulfate ou phénazine méthosulfate (P.M.S) à la concentration de 20 mg pour 200 ml de solution. On pratique la réaction en flacon bouché où l'on chasse l'air pour le remplacer par du gaz carbonique par exemple. Moyennant ces modifications, on obtient une réaction colorée de même qualité qu'avec le Nitro B.T pour un prix de revient dix fois moindre.

IV - L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DU COEUR.

1) Les artères proximales

Rien n'est plus simple en apparence que d'étudier et de décrire les lésions coronariennes des coeurs prélevés à l'autopsie : une artère est perméable, sténosée ou occluse, on marque bien la distinction entre sténose moyenne et sévère ($\geqslant 75\%$). En effet dans la masse des publications consacrées aux corrélations entre l'état des artères et celui du myocarde sous-jacent, on dégage tout un groupe de travaux, souvent anciens, où le réseau artériel a été étudié macroscopiquement par sections rapprochées. Comme nous l'avon vu plus haut cette méthode présente de graves inconvénients. Pour des raisons techniques simples elle ne peut conduire qu'à une classi cation grossière des lésions artérielles, entachée d'erreurs en plus ou moins gand nombre du fait des conditions de section de ces artères souvent calcifiées, aux parois truffées de ces "abcès" athéromateux qui ne demandent qu'à se rompre sous l'effet des manipulations. On pourra reconnaître une thrombose, mais on ne pourra pas dire si elle est survenue sur une intima saine ou ulcérée ; si le vaisseau paraît obstrué par une bouillie nécrotico-lipidique, on ne saura jamais s'il ne s'agissait pas seulement d'une sténose par plaque intimale traumatisée par la section. Quelques prélèvements histologiques de ces artères ne feront que confirmer les incertitudes. Cette méthode d'étude des coronaires reste valable lors d'autopsies isolées de coronariens où elle permet de dégager la plus probable des modalités lésionnelles des coronaires, mais elle ne peut prétendre à être incluse dans des descriptions pathologiques précises.

Dans ce cadre, on voit donc la nécessité d'une étude histologique des artères coronaires. Le coeur et ses vaisseaux sont un, et dans 90% des cas, les lésions ischémiques du muscle trouveront leur explication dans l'étude attentive des anomalies dégénératives des vaisseaux.

Mais ils sont aussi deux, parce que les moyens d'étude de l'un ne conviendront pas à l'autre. Dès l'isolement du coeur, et après bien entendu une éventuelle coronarographie, le réseau artériel proximal doit être dissèqué et excisé en bloc, avant de pratiquer le débitage en tranches des ventricules. Montgomery (58) laisse les artères in situ et il constate qu'elles sont alors coupées obliquement, que leur consistance plus dure que le muscle, même refroidi, nuit à la régularité des coupes. Il pense aussi que les modalités habituelles de refroidissement du coeur avant sa section peuvent conduire à des rétractions artificielles des caillots sanguins. On voit donc la plupart des auteurs prélever en bloc le réseau artériel extra-mural, ce qui permet aussi de le mettre à décalcifier avant tout débitage (fixateur acide ou acide nitrique à 7% pendant 24 à 72 heures). Il est alors d'usage de pratiquer des coupes tranversales sur le matériel ainsi isolé, tous les 3 à 5 minutes (59), 5 minutes (14), moins de 2 minutes (60). Cela oblige à inclure entre quarante et soixante fragments, tous repérés topographiquement. Une étude sérieuse comprend la confection d'au moins trois coupes par bloc ; le travail devient alors considérable, et cependant on peut ainsi ignorer des lésions à faible développement linéaire et pourtant décisives, comme une petite ulcération intimale, une occlusion brève. D'autre part on ne peut pas facilement visualiser dans le sens longitudinal la succession des lésions (thrombus de stagnation, localisation du point d'attache).

Au prix de coupes transversales sériées, Constantinidès (61) parvient sur 20 cas à décrire très précisément les lésions occlusives. Mais la lourdeur de telles études limite alors la dimension des séries, leur valeur statistique ; les résultats discordants persistent, la proportion des occlusions athéromateuses ou thrombotiques reste étonnamment basse : Montgomery (58) : 108 infarctus, 58% d'occlusion ; Crawford et Coll. (62) : 75 morts subites, 55% d'occlusions; Kagan et Coll. (60) : 176 cas, 75% d'occlusions ; Roberts (14); déjà cité : 74 infarctus transmuraux, 60% d'occlusions.

Les pathologistes qui étudient l'artérite temporale, les corrélations anatomo-radiologiques des sténoses des artères rénales et digestives, pratiquent volontiers des coupes longitudinales. C'est ce qu'ont fait Bouch et Coll. (63) sur un matériel de 100 autopsies de patients décédés d'infarctus du myocarde, dans un centre de soins intensifs.

Après avoir fixé et décalcifié in toto le réseau coronarien, ils le débitent en segments de 2 cm de long. Rien n'empêche de pratiquer rapidement auparavant une coronarographie selon les modalités déjà décrites, afin de faire passer les sections dans les zones les moins pathologiques. La configuration du réseau coronarien autorise l'étude longitudinale sur coupe des 7 à 10 prélèvements ainsi constitués.

Grâce à cette simple modification de technique Bouch et Montgomery dégagent des aspects lésionnels anatomo-pathologiques particulièrement nets et originaux : ils classent les lésions coronaires en quatre séries.

A - Lésions non occlusives (12%), avec cependant souvent des sténoses sévères. Athérome plutôt de type fibreux.

B - Occlusion par thrombus seul (17%), sur athérome de type fibreux, de préférence là où la sténose est la plus serrée (voir Roberts).

C - Occlusion par bouillie lipidique (22%), à partir de plaques lipidiques florides, peu protégées par une mince couche fibreuse, ulcérées sur une longueur variant de 100 μ à 2 mm.

D - Thrombose cruorique sur rupture de plaque (49%), sur athérome "gras" comme dans le groupe précédent.

Les auteurs dégagent de plus des corrélations avec les lésions myocardiques sur lesquelles nous reviendrons.

Ce qui frappe dans cette étude c'est la grande fréquence globale des occlusions : 88% ; les auteurs l'attribue à l'excellente valeur topographique des coupes longitudinales. Cependant, celui qui utiliserait cette méthode doit comprendre que, si les coupes transversales peuvent méconnaître des occlusions limitées, une coupe longitudinale non sériée peut faire commettre des erreurs par excès, si le plan de coupe ne passe pas par les deux extrémités du segment artériel. Par ailleurs, on peut noter la précision de la description des lésions, la visualisation claire de leur pathogénie, l'isolement dans 22% des cas d'une occlusion par bouillie athéromateuse qui doit faire soupçonner l'association à de multiples embols athéromateux.

L'analyse histologique des éléments thrombotiques doit être particulièrement attentive :

1) pour différencier les thrombi des caillots agoniques,

2) tenter de dater la constitution de ces thrombi.

Des critères stricts doivent permettre de différencier thrombi et caillots agoniques ou post mortem (5,59), la confusion est fréquente macroscopiquement (Aschoff 1924, Chandler 1959, Pool 1960). Les caillots contiennent des éléments figurés du sang en proportion analogue à la N.F.S., mêlés à de la fibrine. Les thrombi constitués dans un sang circulant, sont à l'origine composés surtout de plaquettes, bordés d'hématies, avec peu de fibrine.

Là encore la notion topographique donnée par les coupes longitudinales facilite la distinction en montrant un point d'attache pariéral, un thrombus de stagnation qui aurait été peu caractéristique en coupe transversale. La possibilité de datation de la constitution du thrombus par rapport au décès est capitale mais discutée(5). Elle permettrait de confirmer ou d'infirmer la notion de thrombus secondaire à la constitution de l'infarctus. Pour Ghys, cette datation est possible, nous résumons ici ses critères :

Age	Plaquettes	Hématies grd	Hématies pt nombre	Leucocytes	Fibrine	COllagène	Néo vaisseaux
0-24h							
24-72h							
3-7j							
8-14j							
15-30j							
31-60j							

Les colorants de la fibrine seront utiles (Weigert, PTAH Lendrum).

Il faut noter que des auteurs provoquant expérimentalement des thromboses coronariennes chez le chien, montrent qu'elles ont tendance à regresser voire à disparaître progressivement chez les animaux ayant survécu au choc initial.

En conclusion, l'étude des artères coronariennes en vue de confrontations avec les lésions myocardiques doit être histologique. Sa tactique doit être bien précisée à l'avance si l'on veut arriver à des conclusions précises. A cet égard, les coupes longitudinales des vaisseaux semblent préférables.

2) Le Myocarde

L'examen histologique du myocarde, d'une manière un peu analogue à l'étude macroscopique enzymologique, doit permettre d'aborder deux problèmes :

1 - Un problème de diagnostic positif de la nécrose myocardique au tout début de sa constitution et de l'ischémie qui la précède, l'accompagne et lui succède dans l'histoire de la myocardiopathie coronarienne.

2 - En présence de lésions d'infarctus constitué, un problème de reconstitution chronologique des faits en essayant d'attribuer un âge lésionnel à certains groupements histopathologiques caractéristiques.

a) Le diagnostic positif de l'ischémie et de la nécrose myocardiques

Comme on l'a évoqué au chapitre III, l'examen des coupes histologiques colorées de façon usuelle (hémalin -phloxine-safran) ne permet pas de détecter régulièrement une nécrose des cellules myocardiques survenue moins de 12 heures avant le décès. Au delà de ce délai le signe direct le plus constant est une augmentation de l'acidophilie du cytoplasme des cellules touchées. Cependant, il est certain que les cellules myocardiques vouées à la nécrose après le déclenchement d'une ischémie aiguë durable présentent très vite des altérations biologiques irréversibles, bien avant ce délai de 12 heures.

L'étude de la nécrose et de l'ischémie myocardiques utilise volontiers comme support expérimental la ligature d'un tronc coronaire du coeur d'un animal (rat, lapin, chien) préalablement anesthésié. On détermine ainsi dans un territoire de distribution artérielle de type terminal une ischémie aiguë. Les cellules myocardiques de la zone considérée se trouvent donc privées de substrats et d'oxygène. Si l'on maintient l'occlusion au delà d'un certain délai de temps, variable selon l'animal, l'expérience prouve que l'ensemble de ces cellules s'engage alors dans un processus irréversible de nécrose analogue à l'infarctus du myocarde humain.

Le délai au dessous duquel la levée de l'obstacle permet d'éviter la constitution de l'infarctus est bref ; il serait de 30 à 60 minutes chez le chien (51). Les cellules situées en bordure de ce qui sera, après quelques heures d'évolution, la zone de nécrose constituée, présentent vraisemblablement un état d'ischémie, mais compatible avec leur survie prolongée. Il s'agit donc d'une deuxième catégorie de cellules qui trouve certainement aussi sa correspondance chez l'homme ; nous devons noter que l'expérimentateur qui voudra étudier cette catégorie pourra avoir des difficultés à l'isoler des cellules vouées à la nécrose dans les premiers temps qui suivront la ligature.

On doit enfin délimiter une troisième entité qui est l'ischémie chronique, et qui a sa traduction électrocardiographique chez l'homme. Les méthodes histologiques utilisables pour détecter ces divers degrés d'ischémie de la cellule myocardique sont, sur le matériel d'autopsie que nous avons choisi comme sujet d'étude, réduites en fait à des colorations empiriques. Nous allons cependant dans un premier temps rappeler comment ces cellules ischémiques ou en voie de nécrose sont caractérisables par l'histochimie,

l'histoenzymologie, l'immuno-histochimie et la microscopie électronique, car, s'il existe une coloration empirique "spécifique" de ces états, elle doit trouver son support dans une modification biochimique précise de la cellule.

La cellule myocardique en voie de nécrose présente un certain nombre de modifications détectables, alors que sur une préparation colorée à l'hémalin-phloxine-safran, elle est encore indiscernable des cellules saines (décès moins de 6 heures après le début de l'infarctus). Des lipides soudanophiles cellulaires apparaissent 4 heures après ligature coronarienne chez le chien (51) et des phospholipides sont détectables entre 14 et 36 h chez le rat. La réaction plasmale diminue d'intensité à partir de 12 h chez le chien (Hack et Ferrans, 1960), est abolie à 24h ; mais il se forme un nouveau composé anormal polymère de plasmalogène. Le glycogène disparaît très rapidement : 1 à 2 h chez le chien (Sommers et Jenning, 1964), 1 à 5 minutes chez le rat (69). A l'opposé il apparaît dans les fibres nécrotiques un matériel PAS positif, diastase résistant, dans un délai de 20 minutes à 4 heures chez l'animal. L'A D N nucléaire et l'A R N ont disparu en 1 à 12 heures. On a démontré immunohistochimiquement que la cellule en voie de nécrose "s'imbibait" de substances plasmatiques dans un délai de 5 à 48 h (Reactive Proteine (63)), albumine, immunoglobulines, fibrinogène (64).

Au point de vue enzymologique, on a vu que la baisse du taux de succinodéshydrogénase était détectable à partir de 2 heures (Wachstein et Meiser, 1955), celui des NA D H_2 et NA DP H_2 tétrazolium réductases après 4 à 6 heures (Lashnikov, 1963).

L'activité de la lacticodéshydrogénase est parfois maintenue pour quelque temps au centre de l'infarct, indiquant là, la persistance temporaire d'une glycolyse anaérobie. On peut constater ainsi la baisse précoce de l'activité de nombreux autres enzymes. Au microscope électronique, le glycogène a disparu en 15 minutes chez le chien (Jennings , 1965), les mitochondries sont précocément turgescentes, sombres, ponctuées de dépôts denses, les myofibrilles se condensent irrégulièrement.

Les travaux concernant les cellules myocardiques en ischémie chronique, soit en bordure d'un infarct à des temps précoces et tardifs (alors englobées dans la sclérose), soit chez des rats soumis à une hypoxie répétée sont plus rares (65,66,67). Il apparaît que le comportement de ces cellules est très différent. En résumé on constate une augmentation globale des activités enzymatiques, en particulier celles impliquées dans la glycolyse anaérobie et la voie des pentoses (lactate déshydrogénase, glucose 6 phosphate déshydrogénase) une augmentation de la teneur en R N A cytoplasmique (Acridine orange, Microscopie électronique). Il peut exister une désorganisation de l'architecture des myofibrilles.

Il y a donc opposition assez nette entre cellule en voie de nécrose et cellule en ischémie chronique. Il est curieux de constater cependant que les différentes colorations empiriques proposées dans la littérature s'appliquent selon leurs auteurs aux deux catégories cellulaires. Selye en 1958 (68) décrivit le premier la dégénérescence "Fuchsinophile" des fibres myocardiques, description reprise par Bajusz (69). C'est Poley (70), Fobes et Hall (1964) qui la recherchèrent systématiquement sur des préparations issues de coeurs prélevés au cours de 33 autopsies de patient décédés ou non d'infarctus du myocarde. Leur série était complètée par l'étude de trois infarctus expérimentaux chez le chien.

Le principe de la coloration est le suivant : après coloration de fond par le violet de crésyl acidifié (colorant basique du groupe des oxazines), les coupes sont "mordancées" dans une solution d'acide de phosphotungstique et plongées dans un mélange de colorants acides (fuchsine acide, orange G) et basique (vert de méthyle) acidifié. Le principe de cette coloration paraît donc assez commun puisqu'il est proche de celui des colorations trichromiques topographiques, ou du triacide d'Ehrlich. La particularité ici est que la fuchsine acide (et l'orange G) ne se fixent que sur les cytoplasmes des cellules myocardiques nécrosées de façon évidente et sur un certain nombre d'autres cellules myocardiques, apparemment normales ou discrètement éosinophiles à l' HPS et supposées ischémiques ou en voie de nécrose. L'auteur insiste sur la nécessité de pratiquer une gradation de la fuchsinophilie de I à IV selon que la coloration rouge est clairsemée ou massive. Il obtient ainsi une bonne correspondance avec la clinique.
La coloration est très positive sur les lames confectionnées à partir des coeurs des chiens sacrifiés $\frac{1}{2}$h, 1 et 2 heures après ligature coronarienne. Connor en 1969 utilise une technique de même principe sur un matériel de 116 coeurs dont 12 infarcis. Coté et Coll. (71) confirment l'intérêt de la méthode. J.T. Lie qui avait en 1968 essayé avec succès la coloration en propose une autre (Mai 1971) (72,73) qui en diffère sensiblement : après coloration nucléaire par un hémalin glycériné, la préparation est teintée par la fuchsine basique puis différenciée dans une solution d'acide picrique. La fuchsine serait électivement retenue dans le cytoplasme des cellules ischémiques et éluée des cellules saines ou nécrosées depuis plus de 48 heures. Dans le sarcoplasme la coloration rouge se localise dans la région occupée par les myofibrilles, n'atteignant pas le sarcolemne. La cellule musculaire peut être teintée en masse d'une strie scalariforme à l'autre ; par des coupes sériées on constate qu'il s'agit généralement alors de fibres musculaires montrant des signes francs de nécrose à l'H.P.S.

Le myocyte peut aussi ne montrer que quelques condensations fuchsinophiles transversales réparties dans le cytoplasme ; dans ce cas il apparaît normal ou subnormal à l'H.P.S. La topographie tissulaire de la répartition des cellules colorées est assez évocatrice de ce que l'on peut imaginer de l'ischémie myocardique au voisinage d'un infarctus : respect d'une couche sous-endocardique, absence de coloration en pleine zone ischémique des groupes de cellules directement adjacentes à une artériole ou une veinule. Dans son étude expérimentale sur ligatures coronaires chez le chien, Lie constate que le myocarde devient fuchsinophile à partir de 30 minutes après l'occlusion, c'est à dire à un moment où les lésions deviennent irréversibles. L'auteur ne précise pas si la coloration des cellules musculaires en périphérie d'un infarct confirmé signifie que ces cellules auraient été vouées à la nécrose ou sont simplement installées dans un état d'ischémie chronique ; il semble qu'il accepte plutôt la première hypothèse : comme la fuchsinophilie de ces fibres marginales a été, dans nos mains, pratiquement la règle, cela signifierait que tous les infarctus récents ou semi-récents se complètent 6 h avant le décès ! Lie rapporte que la coloration est abolie après désamination préalable des coupes, ce qui indique que le matériel fuchsinophile doit être une protéine ou une lipoprotéine, la coloration étant inchangée après blocage des fonctions aldéhydes et acétylation.

La coloration de Lie est négative sur le muscle squelettique sain, positive sur le muscle squelettique ischémique. Notons cependant que Coté affirme que le muscle squelettique de rat est spontanément fuchsinophile (Méthode de Selye).

En pratiquant ces colorations aussi bien sur des coeurs sains que pathologiques, on constate qu'en contrepartie de leur simplicité, elles sont marquées d'un empirisme redoutable. La positivité de la méthode de Lie en particulier dépend de quelques secondes en plus ou en moins de différenciation. Il faut toujours les assortir de colorations témoins. Essayée sur une coupe de biopsi myocardique, où, à l'H.P.S, on pouvait soupçonner une ischémie diffuse sur l'aspect irrégulier des noyaux, elle détermine une forte coloration de tout le pourtour de la préparation faisant suspecter un artéfact grossier.

En conclusion, il semble que ces méthodes apparentées à ce que l'on appelle les colorations signalétiques, rendent mieux visibles la discrète augmentation de l'acidophilie de la fibre en voie de nécrose, acidophilie qu'il est difficile de saisir dans ces conditions avec un hémalin-phloxine-safran ou autre coloration trichromique. Cependant, dans nos mains et sur un matériel autopsique humain, elles nous ont paru sensibles mais très infidèles, capricieuses dans leurs résultats, sous la dépendance de l'agent fixateur. Enfin et surtout, à notre connaissance, il n'a pas été publié de travaux les testant systématiquement par rapport aux méthodes d'investigations histochimiques, immunohistochimiques, histoenzymologiques et ultrastructurales.

Une telle étude reste à faire, elle pourrait enfin donner au pathologiste des colorations plus caractéristiques de l'ischémie myocardique justes, sensibles et fidèles (74).

b) L'analyse chronologique des images histopathologiques

En 1939, Mallory et Collaborateurs (75) décrivirent "l'évolution microscopique des lésions de 72 coeurs atteints d'infarctus datés cliniquement avec précision". Depuis lors cette description a été longuement reprise et complétée : Barnes et Ball (1932), Beau (1937), Munck (1947), Smith et Coll. (1951), Horm (1963), De Pasquale et Busch (1966). Cependant, l'ensemble de ces auteurs n'assignent pas une chronologie très précise aux différents aspects histologiques et classent les lésions en récente, moyenne et ancienne. Blumgart (1940), Lodge Patch (76) et Snow et Coll. (1956) s'efforcent de classer de façon plus précise dans le temps les aspects lésionnels (76). La tentative la plus systématique dans cette optique revient à Mainguet (77) qui dans un premier temps, sur un matériel de 110 cas d'infarctus du myocarde cliniquement datés, a concentré l'ensemble de ses observations microscopiques en une série de "portraits robots" des lésions d'infarctus à des âges différents échelonnés. Dans un deuxième temps (78), il teste sur les préparations histologiques de 75 coeurs dont l'histoire clinique lui est cachée, la validité de sa classification. Il obtient alors d'excellentes corrélations pour les infarctus de plus de 24 heures et de moins de 3 semaines. Nous donnons ici un aperçu de sa classification qui se révèle extrêmement pratique à l'usage.

1- Infarctus de moins de 24 h.

A partir de 6h, dans certains cas, oedème nucléaire et nucléolaire, noyau crénelé : ces aspects sont constants entre 12 et 24 h.

Entre 12 et 24h les myofibrilles s'écartent. Les capillaires sont dilatés, parfois rompus. Le sang extravasé est de la même composition que le sang circulant.

Le nombre des leucocytes devient sensible vers la 36ème heure.

2- Infarctus de 2-3 jours

Les fibres présentent des altérations croissantes : gonflées, la striation tend à disparaître.

Les noyaux tendent à la pycnose, parfois dès la fin du 2ème jour.

Les polynucléaires neutrophiles et basophiles s'accumulent autour des vaisseaux, les éosinophiles et lymphocytes sont en nombre normal

3- Infarctus de 3 à 5 jours

Involution rapide des fibres, parfois persistance d'un noyau nu.

A la fin du 5ème jour le nombre des polynucléaires surtout neutrophiles est maximum, leur cytolyse a commencé au 2ème jour, sera maximum au 6ème jour.

En périphérie, dès le 4ème jour, macrophages et fibroblastes ; dès le 5ème jour, lymphocytes et néovaisseaux.

4- Infarctus de 6 à 7 jours.

Augmentation des lymphocytes, macrophages abondants, les éosinophiles apparaissent et persisteront jusqu'à la 3ème semaine.

5- Infarctus de 10 jours.

Les polynucléaires sont en grande partie lysés. Augmentation des fibroblastes.

6- Infarctus de 11 à 15 jours.

Les lymphocytes dominent les polynucléaires. Les macrophages augmentent encore. Collagène apparent.

7- Infarctus de 16 à 21 jours.

Collagène augmenté. Persistance de lymphocytes et macrophages.

Il est nécessaire de disposer d'une coloration trichromique des lames pour préciser les constituants des différentes étapes. Les étapes ainsi décrites correspondent à un infarctus évoluant d'une seule tenue, la détersion étant toujours plus avancée en périphérie qu'au centre.

Il est fréquent toutefois que les lésions soient trop bigarrées pour qu'elles aient pu se constituer en un temps. Il nous semble donc qu'avec Bouch (52) (1970), on puisse classer chaque foyer d'infarctus récent ou sémi-récent (moins de 1 mois) en :

1- Infarctus en un temps
36% dans la statistique de Bouch.

2- Infarctus en deux temps
37% avec une lésion massive récente objectivée par l'épreuve au Nitro BT s'étendant autour d'un infarctus semi-récent.

3- Infarctus progressivement constitué
24%

Si l'on rappelle sa classification des lésions artérielles (voir plus haut) :

Groupe A
Lésions non occlusives

Groupe B
occlusion par thrombus seul

Groupe C
occlusion par rupture de plaque lipidique

Groupe D
occlusion par thrombus sur rupture de plaque,

On obtient les correspondances suivantes :

	1 IDM 1 temps	2 IDM 2 temps	3 IDM progressif
A	9	0	3
B	8	0	9
C	11	0	11
D	8	37	4
Total	36	37	27

On voit donc que sur cette série de 100 cas, dont le réseau coronarien a été spécialement étudié, il se dégage des corrélations nouvelles :

- tous les infarctus en deux temps sont le fait d'une rupture de plaque athéromateuse thrombosée secondairement.
- sur 27 coeurs porteurs d'un infarctus à constitution progressive, 15 voient l'artère nourricière affectée d'une rupture de plaque (embols athéromateux successifs ?), 9 la voient thrombosée sans rupture de plaque (constitution progressive du thrombus ?)

- sur les 11 cas porteurs d'un infarctus en un temps avec occlusion athéromateuse de la coronaire, tous sont décédés en moins de 24 heures.

Il faut donc interpréter la valeur chronologique des images histopathologiques en ayant à l'esprit la nécessité d'une double datation :

- d'une part apprécier avec le maximum de précision l'âge d'un groupe lésionnel

- d'autre part tenter de préciser si l'ensemble des lésions d'infarcissement récent ou semi-récent s'est constitué en un temps, deux temps ou de façon progressive.

-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

Les principales méthodes d'étude nécropsiques du système vasculaire coronarien et de la structure du muscle cardiaque ont été appliquées à un matériel de trente coeurs, dont vingt présentaient un infarctus du myocarde. Elles nous ont permis de procéder à une étude critique de la valeur de ces méthodes.

I) - L'angiographie post mortem des gros troncs coronariens nous paraît, après divers essais, devoir être pratiquée selon une technique simplifiée, associant l'injection à la seringue d'un mélange eau-micropaque à la prise de clichés sériés au cours de la progression de la substance de contraste.

II) - L'angiographie du territoire de la microcirculation permet de préciser les modalités de visualisation du territoire myocardique infarci : images de "trou vasculaire" ou de fuites de liquide d'injection à partir de vaisseaux nécrosés, injection du réseau vasculaire myocardique non encore nécrosé ou, à l'opposé, du réseau des néovaisseaux formés dans le tissu de granulation de remplacement. La signification de telles images est discutée en fonction des conditions d'injection.

III) - La délimitation macroscopique du territoire myocardique nécrosé grâce à l'emploi de substances révélant l'activité déshydrogénasique des myocytes constitue une méthode récente, intéressante par sa sensibilité et sa précision, mais malheureusement onéreuse. Nous avons été amenés à reprendre une technique histoenzymologique plus ancienne, faisant appel au simple bleu de tétrazolium activé et d'un prix de revient dix fois inférieur.

IV) - L'analyse de la littérature semble montrer l'intérêt de l'étude histologique de l'arbre coronarien extramural au moyen de coupes, sériées ou rapprochées, parallèles à l'axe du vaisseau. Une telle approche permet de retrouver plus souvent une occlusion coronarienne et de mieux préciser sa topographie, ainsi que sa nature thrombotique ou athéroscléreuse.

V) - La pratique de colorations histologiques dites spécifiques de l'ischémie myocardique (fuchsinophilie de Selye, 1958, fuchsinorragie de Lie, 1971) ne s'est pas révélée entre nos mains d'une grande fidélité. Nous nous proposons d'en poursuivre l'étude en les comparant aux méthodes plus exactes de l'histoenzomologie et de l'histochimie sur matériel humain et expérimental.

VI) - Enfin l'appréciation, sur les coupes histologiques, de l'âge des lésions myocardiques doit se faire sur deux plans : d'une part déterminer l'âge des lésions de tel ou tel foyer, d'autre part reconstituer l'histoire naturelle de l'infarctus étudié : infarctus en un temps, en deux temps, de constitution progressive.

Le point le plus controversé de la pathogénie de l'infarctus du myocarde est l'appréciation exacte des lésions coronaires. Seule la conjonction de ces différentes méthodes d'étude pourra faire progresser la solution de ce problème.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse :

Mr L. ORCEL

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine

Saint - Antoine (Paris) :

Mr J. LOYGUE

Vu et approuvé

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMS CWM. - Vascular Histochemistry - Londres,1967. Llyod - Luke

2 - MITCHELL J. et SCHWARTZ C. - Artérial disease, Oxford : Blackwell,1965.

3 - DEXTER D. - The anatomy of coronary artery disease, in : Biological Aspects of occlusive vascular disease, London-Cambridge Univ. Press, 1964.

4 - CRAWFORD - Thrombotic occlusion and the plaque in : Evolution of the Athérosclérotic Plaque, Chicago : Chicago Univ. Press. 1963.

5 - EHRLICH et SHINOHARA - Low incidence of coronary thrombosis in myocardial infarction, Arch. Path. 78 : 432 - 435, 1964.

6 - BRANWOOD A. and MONTGOMERY G. - Observations on morbid anatomy of coronary artery disease, Scot. med. J. 1 : 367 - 375, 1956.

7 - FRIEDBERG C.K. - Circulation, 45, Janvier 1972.

8 - LENEGRE J., HUMBERT ET Coll. - Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Rapport au 38ème Congrès français de Médecine, Paris 1961 - Masson édit.

9 - NORMAND J., DELAGE J. et Coll. - Arch. Mal. coeur, 64, N°12 : 1689 - 1710 , 1971

10 - FOUCHARD J. , CARAMANIAN M. et Coll. - Arch. Mal. coeur 64, N°12 : 1711 - 1733 , 1971

11 - Symposium sur les maladies des coronaires, Marseille 4-5 Juin 1970
- Résumé des communications in Lyon Mediterranée Médical 6ème A. N° 69 : 7 - 86, 1970
- Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Vol. 20, N° 1,2 : 1 - 83 , 1971

12 - LESBRE J-P., CALAZEL P. et Coll. - Arch. Mal. coeur 64, N° 12 : 1734 - 1750 , 1971

13 - BAROLDI G. - Fonctional Morphology of the anastomotic circulation in human cardiac Pathology. Meth. Achievm. exp. Path. vol. 5 : 438 - 473 , 1971.

14 - ROBERTS - Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction, circulation 45 : 215 - 30, Janvier 1972

15 - RADNER - Acta cardiologica (Stocholm) 29 : 178-180, 1948

16 - SONES F.M., SHIREY E.K. et Coll. - Cine coronary arteriography, circulation 20 : 773 - 774, 1959

17 - MERCHEL M. - Zur Kenntnis der kranzarterien des Menschlichen Merzens. Verk. Deutsch. Path. ges. 10 : 127 - 131, 1906

18 - SCHLESINGER M.J. - An injection plus dissection study of coronary occlusions and anastomoses, Am. Heart J. 15 : 528, 1938

19 - FARRER BROWN G. et Coll. - Micro vasculature of the uterus, an injection method of study obstetrics ans gynecology 35 : 21 - 30, Janvier 1970

20 - TIRMAN W.S, CAYLOR C.F. et Coll. - Microradiography : its application to study of vascular anatomy of certain organs of rabbit. Radiology, 57 : 78 - 80, 1951

21 - RUBIN P., CASARETT G.W. et Coll. - Microradiography as a technique radiation effect versus artefact. Am. Journal of Roentgenol : 378 - 387, Août 1964.

22 - ALLISON R.B., RODRIGUEZ F.L. et Coll. - Clinico-pathologie correlations in coronary atherosclerosis. Four hundred thirty patients studied with post mortem coronary angiography. Circulation 27 : 170 - 184, 1963

23 - RODRIGUEZ F.L., ROBLINS J.L. et Coll. - Post mortem angiographic studies on the coronary artérial circulation. Incidence and topography of occlusive coronary lesions ; relation to anatomic pattern of large coronary arteries Amer. Heart J. 68 : 490 - 499, 1964

24 - SUBERMAN C. et Coll. - Radiographic visualization of coronary arteries in post mortem hearts : a simple technic. Amer. J; clin. Path 53 : 254 - 257, Fevrier 1970

25 - MIGNOT J. - Technique d'étude de la vascularisation sanguine appliquée à l'anatomie pathologique. Annales d'Anatomie Pathologique. Tome 1, N°3 : 385 - 396, Juillet - Septembre 1956.

26 - BURCH G.E, DE PASQUALE N.P. - The anomalous left coronary artery. Amer. J. Med. 37 : 159 - 61, Août 1964

27 - RODRIGUEZ F.L, REINER L. - A new method of dissection of the heart. Archives of Pathology 63 : 160 , 1957

28 - PITT - Interarterial coronary anastomoses. Circulation 20 : 816 , 1959

29 - FROMENT , GONIN et Coll. - Les anastomoses intercoronariennes dans l'athérosclérose coronarienne obstructive. Revue Athéro. Coron. Obstruct. 2 : 97 , 1960

30 - VASTESAGER, VANDERSTRATEN et Coll. - Les anastomoses inter-coronariennes telles qu'elles apparaissent à la corona-rographie post mortem. Acta Cardiologica, 12 : 365, 1957

31 - MOBERG A. - Anastomoses between extra cardials vessels and coronary arteries geriatrics 25 : 132, Avril 1970

32 - LE CAPON J, CHELLOUL M, et Coll. - Les anastomoses inter-coronariennes. Valeur fonctionnelle et signification pathologique. Sem. des Hôp. de Paris 46 : 238 - 242 20 Janvier 1970

33 - LEVAME M. - A propos des anastomoses coronariennes chez le sujet âgé. Thèse Paris 1960 , N° 602

34 - GOULD S.E. - Pathology of the heart. p. 113, Springfied, Illinois, U.S.A 1960

35 - RUBIN P, CASARETT G.W, et Coll. - Voir ref. 21

36 - 37 - FARRER - BROWN G.

1) The injection of capillaries, arterioles and arteries in the ventricules of the human heart by a radio - opaque medium. Cardio. vas. res. 2 : 179 - 186, 1968

2) Normal and diseaded vascular pattern of myocardium of human heart. Brit. Heart J. 30 : 527 - 545, 1968

3) Vascular pattern of myocardium of right ventricule of human heart. Brit. Heart J. 30 : 679 - 686, 1968

38 - DELARUE J., ABELANET R, et Coll. - Modification de la technique de Gough Went worth. Son application à l'étude topographique des tumeurs. Ann. Anat. Path. tome 8 N°3 : 527 - 532, Juillet - Septembre, 1963

39 - BELLMAN S. - Microangiography, Acta Radiologica (Stocholm) Sup 102. 104 p. 1953

42 - CAMPBELL J.S. - Stereoscopic radiography of the coronary system. quart. J; Med. 22 : 247 , 1929

44 - ROBB J.S., ROBB R.C. - The normal heart anatomy and physiology of the structural units. American heart Journal 23 : 455 - 466 , 1942

45 - LOWE - Blood supply to myocardium. American heart journal 21 : 326 - 344, 1941

46 - MIALE J.B., BLEDSOE A, et Coll. - Pathologic anatomy of coronary heart disease. A.P.A. Arch. of Pathology 56, 16 : 577 , 1953

47 - SHONER R.F. - On the muscular architecture of the vertebrate ventricule J. Anat. 58 : p 59, 1923.

48 - WARTMANN W.B., SOUNDERS J.C. - Localization of myocardial infarct with respect of the muscle Bundles of the heart. Arch. Path. 50 : 329 , 1950.

49 - LEVINE H.D., FORD R.V. - Subendocardial infarction. A report of 6 cases and critical survey of the litterature. Circulation 1 : 246 , 1950.

51 - NACHIAS M.M., SHNITKA T.K. - Macroscopic identification of early myocardial infarts by alterations in deshydrogenase activity. Am. J. Path. 42 : 379 , 1963

52 - BOUCH D.C., MONTGOMERY G.L. - Cardiac lésions in fatal cases of recent myocardial ischaemia from a coronary care Unit. Brit. Heart. Journ. 32 : 795 - 803 , 1970

53 - DELOCHE A. - Etude expérimentale de la vascularisation dans l'infarctus du myocarde. Ann. chir. Thor. cardiovasc. 11 : 89 - 105, Janvier 1972

54 - SAYEN J.J., SHELDON W.F. et Coll. - The heart muscle and the electrocardiogram in coronary disease. III - A new classification of ventricular myocardial damage derived from the clinico-pathologic findings in 100 patients Circulation 12 : 321, 1955

55 - DUNNIL M.S. - Quantitative methods in the study of pulmonary pathology. Thorax. 17 : 320, 1962

56 - HARNARAYAN C., BENNELT M.R. et Coll. - Quantitative study of in farcted myocardium in cardiogenic shock. Brit. Heart. J. 32 : 728 , 1970

57 - GABE M. - Techniques histologiques , p. 652 - 1193 p. Masson Paris, 1968

58 - MONTGOMERY G.L. - Problems in the pathology of coronary artery disease, in lectures on the scientific basis of Medicine, vol VII, 1957 - 58, p. 162. British post graduate medical federation, University of London.

59 - GHYS A. - Comment évaluer l'âge d'un thrombus coronaire récent. Acta cardiologica (Brux) 24 : 56 - 63 , 1969

60 - KAGAN A., LIVSIC A.M. et Coll. - Coronary artery thrombosis and the acute attach of coronary heart disease. Lancet, 2: 1199, 1968

61 - CONSTANTINIDES P. - Plaque fissures in human coronary thrombosis. Journal of Atherosclerosis Research. 6 : 1 , 1966

62 - CRAWFORD T., DEXTER D, et Coll. - Coronary artery pathology in sudden death from myocardial ischemia. A comparaison by age. groups. Lancet 1 : 181 , 1961.

63 - KUSHNER I, RAKITA L. et Coll. - Studies of acute phase protein II. Localization of C-réactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. J. clin. Invest 42 : 286 - 292, 1963.

64 - KENT S.P. - Diffusion of plasma protein into cells : a manifestation of cell in jury in human myocardial ischaemia Amer. J. Path. 50 : 623 - 637, 1967.

65 - COX J.L., Mc LAUGHLIN V.W et Coll. - The ischemic zone surronding acute myocardial infarction : its morphology as deteeted by deshydrogenase staining. Amer. Heart. J. 76 : 650 - 659 , 1968.

66 - KORB G., TOTOVIC Y. - Election microscopical studies on experimental ischemic lesions of the heart. Ann. NY Acad. Sci. 156 : 48 - 60, 1969

67 - DUSCK J., RONA G. et coll. - Healing process in the marginal zone of an experimental myocardial infarct : findings in the surviving cardiac muscle cells. Amer. J. Path. 62 : 321 - 338 , 1971

68 - SELYE H. - The chemical prevention of cardiac necroses. New York, the Ronald Press Company, 1958, p. 43, 129.

69 - BAJUSZ E., JASMIN G. - Histochemical studies on the myocardium following experimental interference with coronary circulation in the rat. I. occlusion of coronary artery. Acta Histochem. (Jena) 18 : 222 - 237, 1964.

70 - POLEY R W, FOBES C.D et Coll. - Fuchsinophilia in early myocardial infarction. Arch. Path. (Chicago) 77 : 325 - 329 , 1964

71 - COTE G. et Coll. - Fuchsinophilic myocardial degeneration Laval Med. 41 : 946 - 50, Septembre 1970

72 - LIE J.T. - Detection of early myocardial infarction by the acide fuchsin staining technic. Amer. J. clin. Path. 50 : 317 - 319 , 1968

73 - LIE J.T, HOLLEY KE et Coll. - New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia. Mayo clin proc. 46 : 319 , 1971

74 - CONNOR R.CR - Focal myocytolysis and fuchsinophilic degeneration of the myocardium of patients dying with various brain lesions. Ann. NY Acad. Sci 156 : 261 - 270, 1969

75 - MALLORY G.K, WHITE PD et Coll. - The speed of healing of myocardial infarction : a study of the pathologic anatomy in seventy two cases. Am. Heart J. 18 : 647 - 671, 1939

76 - LODGE PATCH I. - The ageing of cardiac infarcts and its influence on cardiac rupture. British heart Journal 13 : 37 , 1951.

77 - MAINGUET J. - Essai de définition de l'âge des lésions myocardiques d'origine vasculaire. Acta cardiol. : 1968 : 6 - 5

78 - MAINGUET J. - Etude critique des bases anatomo-pathologiques de détermination de l'âge des lésions ischemiques myocardiques dans 153 cas. Acta cardiol. (Brux) 25 : 326 - 43 1970.

-=-=-=-=-=-